

Rec'd PCT/PTO 10 FEB 2005

10/524281
PCT/JPC3/10212

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

11.08.03

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2003年 4月25日

REC'D 26 SEP 2003

出 願 番 号
Application Number: 特願2003-121726
[ST. 10/C]: [JP2003-121726]

WIPO PCT

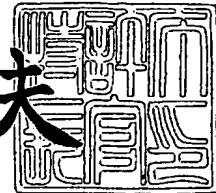
出 願 人
Applicant(s): 塩野義製薬株式会社

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年 9月12日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

今 井 康 夫



出証番号 出証特2003-3075147

Best Available Copy

【書類名】 特許願

【整理番号】 03P00030

【提出日】 平成15年 4月25日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/4184
C07D235/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内

【氏名】 村井 均

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内

【氏名】 遠藤 毅

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府大阪市福島区鷺洲 5 丁目 1 2 番 4 号 塩野義製薬株式会社内

【氏名】 黒瀬 規之

【特許出願人】

【識別番号】 000001926

【氏名又は名称】 塩野義製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100108970

【弁理士】

【氏名又は名称】 山内 秀晃

【電話番号】 06-6455-2056

【選任した代理人】

【識別番号】 100113789

【弁理士】

【氏名又は名称】 杉田 健一

【電話番号】 06-6455-2056

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002-235582

【出願日】 平成14年 8月13日

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 特願2002-245772

【出願日】 平成14年 8月26日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 044602

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 9720909

【包括委任状番号】 9905998

【プルーフの要否】 要

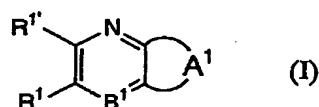
【書類名】 明細書

【発明の名称】 HIVインテグラーゼ阻害活性を有するヘテロ環化合物

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式 (I) :

【化1】



[式中、B¹は-C(R²)=または-N=;

R¹およびR²の一方は、式：-Z¹-Z²-Z³-R⁵ (式中、Z¹及びZ³はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン；Z²は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、-CH(OH)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂-、-O-、-N(R⁶)-、-N(R⁶)CO-、-CON(R⁶)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-又は-CO-；R⁶は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリール；R⁵は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル又は置換されていてもよいヘテロサイクル) で示される基、他方は水素または置換基群Aから選択される置換基；

R¹' は、置換基群Aから選択される置換基；

-A¹-は、-C(-Y)=C(-Rᴬ)-C(-R³)=C(-R⁴)-、-C(-Y)=C(-Rᴬ)-C(-R³)=N-、-C(-Y)=C(-Rᴬ)-C(=X)-N(-R⁴)-、-C(-Y)=C(-Rᴬ)-N=C(-R⁴)-、-C(-Y)=C(-Rᴬ)-C(-R³)-C(-R⁴)-、-C(-Y)=C(-Rᴬ)-O-C(-R⁴)-、-C(-Y)=C(-Rᴬ)-C(-R³)-O-、-C(-Y)=C(-Rᴬ)-O-、または-C(-Y)=C(-Rᴬ)-C(-

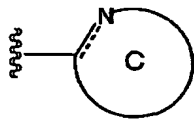
=X) -O-

(式中、Xは酸素原子又は硫黄原子；

Yは-OH、-SH又は-NH₂；

R^Aは、-C(=Z)R⁷ (式中、Zは酸素原子又は硫黄原子；R⁷は置換基群Aから選択される置換基)、-NHOH、-N=NR¹⁰ (式中、R¹⁰は水素、アルキル、アシル、アラルキル、アリール又はヘテロアリール)、-NHSO₂R¹² (式中、R¹²はアルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシ又はアミノ)、-PO(OH)₂、-PO(OH)(R¹³) (式中、R¹³はアルキル、アリール又はアラルキル)、または式：

【化2】



(式中、C環は置換基群Aから選択される置換基または式：-Z¹-Z²-Z³-R⁵で示される置換基 (式中、Z¹、Z²、Z³およびR⁵は前記と同意義) で1～4ヶ所置換されていてもよい含窒素芳香族複素環) で示される基；

R³およびR⁴は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される置換基または水素；

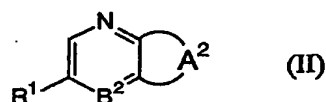
置換基群Aは、ハロゲン、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、アルキルスルホニル、アルキルオキシスルホニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノスルホニル、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、オキソ、チオキソ、アルキレンジオキシ、アルキレン、アルケニレン、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルアルキル、置換さ

れていてもよいスルファモイル、スルホアミノ、スルホ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、ホスホノ、ホスフィニコ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアララルキル、置換されていてもよいヘテロアララルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアララルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアララルキルオキシ、置換されていてもよいアララルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアララルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアララルキルスルホニル、置換されていてもよいヘテロアララルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルカルボニルアルキル、置換されていてもよいアリールカルボニルアルキル、アルキルスルホニルオキシ、スルファモイルオキシ及び置換されていてもよいアリールカルボニルからなる群)、

ただし、(1) $-A^{1-}$ が、 $-C(-Y) = C(-R^A) - C(-R^3) = C(-R^4) -$ である場合は、 R^A は置換されていてもよいカルバモイルではなく、(2) $-A^{1-}$ が、 $-C(-Y) = C(-R^A) - C(-R^3) = C(-R^4) -$ である場合は、 $R^{1'}$ は水素であり、(3) $-A^{1-}$ が、 $-C(-Y) = C(-R^A) - N = C(-R^4) -$ である場合は、 R^A は置換されていてもよいカルバモイルではない] で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項2】 一般式 (II) :

【化3】



〔式中、 B^2 は $-C(R^{2'})$ = または $-N=$;

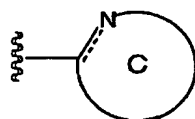
R^1 および $R^{2'}$ の一方は、式: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および R^5 は請求項1と同意義) で示される基、他方は水素;

$-A^2-$ は、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})=C(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})=N-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(=X)-N(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-N=C(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})-C(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-O-C(-R^{25})-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})-O-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^B)-O-$ 、または $-C(-Y)=C(-R^B)-C(=X)-O-$

(式中、 X および Y は請求項1と同意義;

R^B は、 $-C(=O)R^{26}$ (式中、 R^{26} はヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、または置換されていてもよいアリール)、 $-CON(R^8)(R^9)$ (式中、 R^8 および R^9 はそれぞれ独立して水素、アルキル、アラルキル又はアシル)、 $-NHOH$ 、 $-N=NR^{10}$ (式中、 R^{10} は水素、アルキル、アシル、アラルキル、アリール又はヘテロアリール)、 $-NHSO_2R^{12}$ (式中、 R^{12} はアルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシ又はアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{13})$ (式中、 R^{13} はアルキル、アリール又はアラルキル)、または式:

【化4】



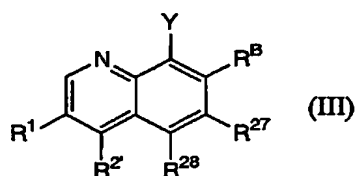
(式中、 C 環は請求項1と同意義) で示される基;

R²⁴およびR²⁵の一方は、カルボキシ、-N(R¹⁴)(R¹⁵) (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、-(CH₂)₁₋₃OR¹⁶ (式中、R¹⁶は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-C(=O)R¹⁷ (式中、R¹⁷は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいアミノ又は置換されていてもよいアリール)、-C(=S)R¹⁷ (式中、R¹⁷は前記と同意義)、もしくは-SO₂R²¹ (式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、-(CH₂)₀₋₃OR¹⁸ (式中、R¹⁸は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-(CH₂)₁₋₃CONHR¹⁹ (式中、R¹⁹は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-SO₃R²⁰ (式中、R²⁰はアルキル又はヒドロキシ)、-SO₂R²¹ (式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、-PO(OH)₂、-PO(OH)(R²²) (式中、R²²はアルキル)、ハロアルキル、-(CH₂)₁₋₃COR²³ (式中、R²³はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、他方は水素又はヘテロサイクル;

ただし、(1) -A²-が、-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R²⁴)=C(-R²⁵)-である場合は、R^Bは置換されていてもよいカルバモイルではなく、(2) -A²-が、-C(-Y)=C(-R^B)-N=C(-R²⁵)-である場合は、R^Bは置換されていてもよいカルバモイルではない] で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項3】 一般式 (III) :

【化5】

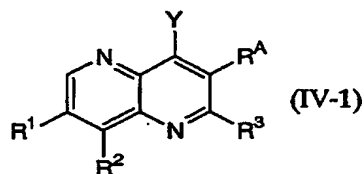


(式中、Y、R^B、R¹、およびR² は請求項2と同意義; R²⁷およびR²⁸の-

方は、カルボキシ、 $-N(R^{14})(R^{15})$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ (式中、 R^{16} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-C(=O)R^{17}$ (式中、 R^{17} は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール)、 $-C(=S)R^{17}$ (式中、 R^{17} は前記と同意義)、もしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) または R^{14} と R^{15} は一緒になって置換されていてもよいチオアミノ基もしくは R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (式中、 R^{19} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$ (式中、 R^{20} はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、他方は水素又はヘテロサイクル) で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項4】 一般式 (IV-1) :

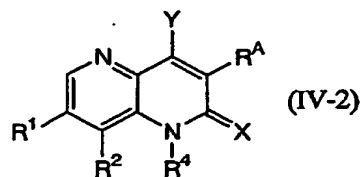
【化6】



(式中、 Y 、 R^A 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は請求項1と同意義) で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項5】 一般式 (IV-2) :

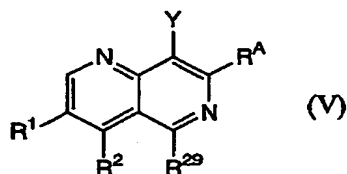
【化7】



(式中、X、Y、RA、R¹、R²、およびR⁴は請求項1と同意義)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項6】 一般式(V)：

【化8】

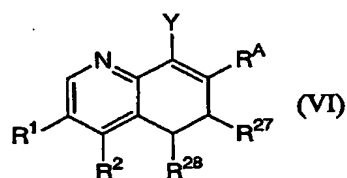


[式中、Y、RA、R¹、およびR²は請求項1と同意義；R²⁹は、カルボキシ、
-N(R¹⁴)(R¹⁵) (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、-(CH₂)₁₋₃OR¹⁶ (式中、R¹⁶は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-C(=O)R¹⁷ (式中、R¹⁷は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール)、-C(=S)R¹⁷ (式中、R¹⁷は前記と同意義)、もしくは-SO₂R²¹ (式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、-(CH₂)₀₋₃OR¹⁸ (式中、R¹⁸は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-(CH₂)₁₋₃CONHR¹⁹ (式中、R¹⁹は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-SO₃R²⁰ (式中、R²⁰はアルキル又はヒドロキシ)、-SO₂R²¹ (式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、-PO

(OH)₂、-PO(OH)(R²²) (式中、R²²はアルキル)、ハロアルキル、
-(CH₂)₁₋₃COR²³ (式中、R²³はアルキルまたは置換されていてもよい
アリール)] で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製
薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項7】 一般式(VI) :

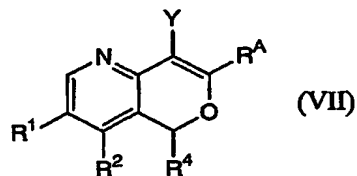
【化9】



(式中、Y、R^A、R¹、およびR²は請求項1と同意義；R²⁷およびR²⁸は請求
項3と同意義) で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの
製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項8】 一般式(VII) :

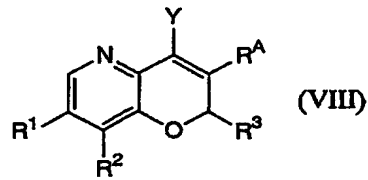
【化10】



(式中、Y、R^A、R¹、R²、およびR⁴は請求項1と同意義) で示される請求項
1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの
溶媒和物。

【請求項9】 一般式(VIII) :

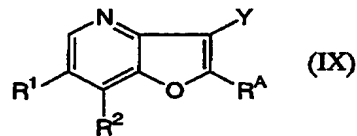
【化11】



(式中、Y、RA、R¹、R²、およびR³は請求項1と同意義)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項10】 一般式 (IX) :

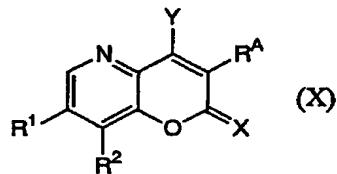
【化12】



(式中、Y、RA、R¹、およびR²は請求項1と同意義)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項11】 一般式 (X) :

【化13】



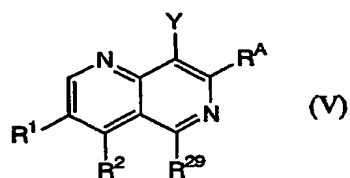
(式中、X、Y、RA、R¹、およびR²は請求項1と同意義)で示される請求項1記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 12】 R^3 または R^4 が、カルボキシ又は $-N(R^{14})(R^{15})$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシルもしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) または R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する) である請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 13】 R^3 または R^4 が、 $-N(R^{14})(R^{15})$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシルもしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) または R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する) である請求項 1 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 14】 式：

【化 14】



(式中、 R^1 は式： $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および R^5 は請求項 1 と同意義) で示される基； R^2 は水素； R^{29} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルコキシ、アルキルスルホニルオキシ、スルファモイルオキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、アシルまたは置換されていてもよいアルキル； R^A は式： $-C(=O)-R^7$ (式中、 R^7 はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノまたは置換されていてもよいアルキル； Y はヒドロキシ) で示される請求項 6 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容さ

れる塩又はそれらの溶媒和物。

【請求項 15】 請求項 1～14 のいずれかに項記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

【請求項 16】 酵素阻害剤である請求項 15 記載の医薬組成物。

【請求項 17】 核酸関連酵素阻害剤である請求項 16 項記載の医薬組成物。

【請求項 18】 HIV インテグラーゼ阻害剤である請求項 17 項記載の医薬組成物。

【請求項 19】 抗 HIV 剤である請求項 15 項記載の医薬組成物。

【請求項 20】 エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防剤又は治療剤である請求項 15 記載の医薬組成物。

【請求項 21】 請求項 18 記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤を組み合わせる抗 HIV 用合剤。

【請求項 22】 逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤の抗 HIV 活性を上昇させる活性を有する請求項 18 記載の医薬組成物。

【請求項 23】 請求項 15 記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療方法。

【請求項 24】 エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療用の医薬組成物を製造するための請求項 1～14 のいずれかに記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は、抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、HIV インテグラーゼ阻害活性を有するヘテロ環化合物及びそれを含有する医薬、特に抗 HIV 薬に関する。

【0002】

【従来の技術】

ウイルスのなかでも、レトロウイルスの一種であるヒト免疫不全ウイルス (Human Immunodeficiency virus、以下 HIV と略す) は、後天性免疫不全症候群 (

Acquired immunodeficiency syndrome、以下エイズと略す)の原因となることが知られている。そのエイズの治療薬としては、これまでのところ逆転写酵素阻害剤(AZT、3TC等)とプロテアーゼ阻害剤(インディナビル等)が主流であるが、腎臓障害等の副作用や耐性ウイルスの出現等の問題が判明しており、それらとは異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬の開発が期待されている。

また、エイズの治療においては、耐性ウイルスが容易に出現するという理由から、現在、多剤併用療法が効果的であると報告されている(Balzarini, J. et al., Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, p13152-13157.)。現在、抗HIV薬としては、逆転写酵素阻害剤、プロテアーゼ阻害剤の2種が臨床で使用されているが、同じ作用メカニズムを有する薬剤はしばしば交叉耐性を示し、又は付加的な効果を示すに過ぎず、異なった作用メカニズムの抗HIV薬の開発が要望されている。

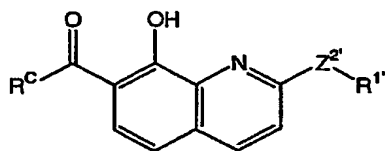
インテグラーゼ阻害剤としては、例えば、WO99/50245、WO99/62520、WO99/62897、WO99/62513、WO00/39086、WO01/00578に記載の1,3-ジオキソブタン酸類、1,3-プロパンジオン類等がある。

本発明化合物と類似の構造を有するインテグラーゼ阻害剤としては、WO2002/30426、WO2002/30930、WO2002/30931、およびWO2002/36734が挙げられる。

また、本発明化合物類似の構造を有する化合物としては、Chem. Pharm. Bull. 42(3) 560-569 (1994)に、抗血小板剤であるベンズイミダゾール誘導体が開示されている。

さらに、WO98/45269、J. Med. Chem. 2000, 43, 1533-1540には、HIVインテグラーゼ阻害作用を有する化合物として、
式:

【化15】



(式中、 R^C はヒドロキシ又はアルコキシであり、 Z^2 はアルキレン又はアルケニレンであり、 R^1 は置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである)で示される化合物が開示されている。

また、US 3113135には、5-ベンジル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリン及び5-フェニル-7-アセチル-8-ヒドロキシキノリンが開示されている。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】

上記の状況下、新規なインテグラーゼ阻害剤の開発が要望されていた。

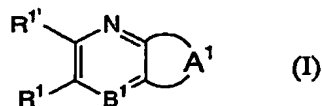
【0004】

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者らは鋭意、研究した結果、新規な含窒素芳香族複素環化合物、すなわち式(I)：

【化16】



で示される化合物(以下、「本発明化合物」という)、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物が、インテグラーゼの阻害活性を有することを見出した。

さらに、本発明化合物及びそれらを含有する医薬が、抗ウイルス薬、抗レトロウイルス薬、抗HIV薬、抗HTLV-1 (Human T cell leukemia virus type

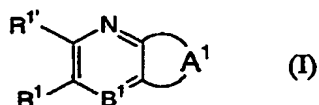
1: ヒト T 細胞白血病ウイルス 1 型) 薬、抗 F I V (Feline immunodeficiency virus : ネコエイズウイルス) 薬、抗 S I V (Simian immunodeficiency virus : サルエイズウイルス) 薬、特に抗 H I V 薬、インテグラーゼ阻害剤として有用であることを見出し、本発明を完成するに至った。

本発明は、本発明化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、それらを有効成分として含有する医薬組成物、抗ウイルス薬、抗 HIV 薬、インテグラーゼ阻害剤、抗 HIV 用合剤を提供するものであるが、これらは、抗 HIV 薬としてのみならず、抗 AIDS 薬、すなわち、エイズおよびその関連臨床的症状、例えばエイズ関連合併症 (ARC)、進行性全身化リンパ節症 (PGL)、カポジ肉種、カリニ肺炎、突発性血小板減少性紫斑病、エイズ関連神経学的症状、例えば、エイズ痴呆症合併症、エイズ脳症、多発性硬化症又は熱帯性不全対麻痺、並びにまた無症候患者におけるものを含めた抗 HIV 抗体陽性および HIV 陽性症状の治療に特に有用である。

即ち、本発明は、

(1) 一般式 (I) :

【化 17】



[式中、B¹は-C(R²)=または-N=;

R¹およびR²の一方は、式:-Z¹-Z²-Z³-R⁵(式中、Z¹及びZ³はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン又は置換されていてもよいアルケニレン; Z²は単結合、置換されていてもよいアルキレン、置換されていてもよいアルケニレン、-CH(OH)-、-S-、-SO-、-SO₂-、-SO₂N(R⁶)-、-N(R⁶)SO₂-、-O-、-N(R⁶)-、-N(R⁶)CO-、-CON(R⁶)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-又は-CO-; R⁶は水素、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリ

ール; R⁵は置換されていてよいアリール、置換されていてよいヘテロアリール、置換されていてよいシクロアルキル、置換されていてよいシクロアルケニル又は置換されていてよいヘテロサイクル) で示される基、他方は水素または置換基群Aから選択される置換基;

R^{1'} は、置換基群Aから選択される置換基;

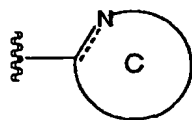
-A¹-は、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=N-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(=X)-N(-R^4)-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^A)-N=C(-R^4)-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)-C(-R^4)-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^A)-O-C(-R^4)-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)-O-$ 、 $-C(-Y)=C(-R^A)-O-$ 、または $-C(-Y)=C(-R^A)-C(=X)-O-$

(式中、Xは酸素原子又は硫黄原子;

Yは-OH、-SH又は-NH₂;

R^Aは、 $-C(=Z)R^7$ (式中、Zは酸素原子又は硫黄原子; R⁷は置換基群Aから選択される置換基)、 $-NHOH$ 、 $-N=NR^{10}$ (式中、R¹⁰は水素、アルキル、アシル、アラルキル、アリール又はヘテロアリール)、 $-NHSO_2R^{12}$ (式中、R¹²はアルキル、アリール、アラルキル、ヒドロキシ又はアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{13})$ (式中、R¹³はアルキル、アリール又はアラルキル)、または式:

【化18】



(式中、C環は置換基群Aから選択される置換基または式: $-Z^1-Z^2-Z^3-$ R⁵で示される置換基 (式中、Z¹、Z²、Z³およびR⁵は前記と同意義) で1~4ヶ所置換されていてよい含窒素芳香族複素環) で示される基;

R³およびR⁴は、それぞれ独立して置換基群Aから選択される置換基または水素

;

置換基群Aは、ハロゲン、置換されていてもよいアルコキシカルボニル、カルボキシ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルコキシ、アルコキシアルキル、ニトロ、ヒドロキシ、ヒドロキシアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアルキニル、アルキルスルホニル、アルキルオキシスルホニル、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアミノスルホニル、アルキルチオ、アルキルチオアルキル、ハロアルキル、ハロアルコキシ、ハロアルコキシアルキル、シクロアルキル、シクロアルケニル、オキソ、チオキソ、アルキレンジオキシ、アルキレン、アルケニレン、ニトロソ、アジド、アミジノ、グアニジノ、シアノ、イソシアノ、メルカプト、置換されていてもよいカルバモイル、置換されていてもよいカルバモイルアルキル、置換されていてもよいスルファモイル、スルホアミノ、スルホ、ホルミル、アルキルカルボニル、アルキルカルボニルオキシ、ヒドラジノ、モルホリノ、ホスホノ、ホスフィニコ、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいヘテロサイクル、置換されていてもよいアラルキル、置換されていてもよいヘテロアラルキル、置換されていてもよいアリールオキシ、置換されていてもよいヘテロアリールオキシ、置換されていてもよいアリールチオ、置換されていてもよいヘテロアリールチオ、置換されていてもよいアラルキルオキシ、置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ、置換されていてもよいアラルキルチオ、置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ、置換されていてもよいアリールオキシアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル、置換されていてもよいアリールチオアルキル、置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル、置換されていてもよいアリールスルホニル、置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル、置換されていてもよいアラルキルスルホニル、置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル、置換されていてもよいアルキルカルボニルアルキル、置換されていてもよいアリールカルボニルアルキル、アルキルスルホニルオキシ、スルファモイルオキシ及び置換されていてもよいアリールカルボニルからなる群)、

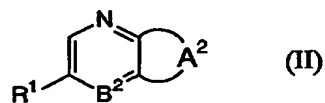
ただし、(1) $-A^1-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-$

R⁴)-である場合は、R^Aは置換されていてもよいカルバモイルではなく、(2)-A¹-が、-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R³)=C(-R⁴)-である場合は、R^{1'}は水素であり、(3)-A¹-が、-C(-Y)=C(-R^A)-N=C(-R⁴)-である場合は、R^Aは置換されていてもよいカルバモイルではない]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物、に関する。

さらに詳しくは、以下の(2)~(23)に関する。

(2) 一般式(II):

【化19】



[式中、B²は-C(R^{2'})=または-N=;

R¹およびR^{2'}の一方は、式:-Z¹-Z²-Z³-R⁵(式中、Z¹、Z²、Z³およびR⁵は(1)と同意義)で示される基、他方は水素;

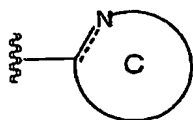
-A²-は、-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R²⁴)=C(-R²⁵)-、-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R²⁴)=N-、-C(-Y)=C(-R^B)-C(=X)-N(-R²⁵)-、-C(-Y)=C(-R^B)-N=C(-R²⁵)-、-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R²⁴)-C(-R²⁵)-、-C(-Y)=C(-R^B)-O-C(-R²⁵)-、-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R²⁴)-O-、-C(-Y)=C(-R^B)-O-、または-C(-Y)=C(-R^B)-C(=X)-O-

(式中、XおよびYは(1)と同意義;

R^Bは、-C(=O)R²⁶(式中、R²⁶はヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、または置換されていてもよいアリール)、-CON(R⁸)(R⁹)(式中、R⁸およびR⁹はそれぞれ独立して水素、アルキル、アラルキル又はアシル)、-NHOH、-N=NR¹⁰(式中、R¹⁰は水素、アルキル、アシル、アラルキル、アリール又はヘテロアリール)、-NH₂SO₂R¹²(式中、R¹²はアルキル、アリ

ール、アラルキル、ヒドロキシ又はアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)$
(R¹³) (式中、R¹³はアルキル、アリール又はアラルキル)、または式:

【化20】



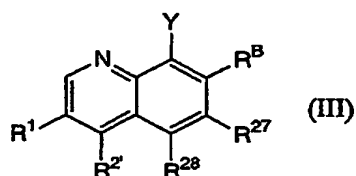
(式中、C環は(1)と同意義)で示される基;

R²⁴およびR²⁵の一方は、カルボキシ、 $-N(R^{14})$ (R¹⁵) (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}O$ R¹⁶ (式中、R¹⁶は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-C(=O)R^{17}$ (式中、R¹⁷は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいアミノ又は置換されていてもよいアリール)、 $-C(=S)R^{17}$ (式中、R¹⁷は前記と同意義)、もしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (式中、R¹⁸は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (式中、R¹⁹は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$ (式中、R²⁰はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_2R^{21}$ (式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$ (式中、R²²はアルキル)、ハロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (式中、R²³はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、他方は水素又はヘテロサイクル;

ただし、(1) $-A^2-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})=C(-R^{25})-$ である場合は、R^Bは置換されていてもよいカルバモイルではなく、(2) $-A^2-$ が、 $-C(-Y)=C(-R^B)-N=C(-R^{25})-$ である場合は、R^Bは置換されていてもよいカルバモイルではない]で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(3) 一般式 (III) :

【化21】



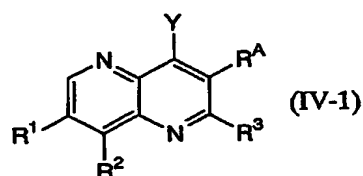
(式中、Y、R^B、R¹、およびR²は(2)と同意義；R²⁷およびR²⁸の一方は、カルボキシ、-N(R¹⁴)(R¹⁵) (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、-(CH₂)₁₋₃OR¹⁶ (式中、R¹⁶は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-C(=O)R¹⁷ (式中、R¹⁷は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール)、-C(=S)R¹⁷ (式中、R¹⁷は前記と同意義)、もしくは-SO₂R²¹ (式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって置換されていてもよいチオアミノ基もしくはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、-(CH₂)₀₋₃OR¹⁸ (式中、R¹⁸は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-(CH₂)₁₋₃CONHR¹⁹ (式中、R¹⁹は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-SO₃R²⁰ (式中、R²⁰はアルキル又はヒドロキシ)、-SO₂R²¹ (式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、-PO(OH)₂、-PO(OH)(R²²) (式中、R²²はアルキル)、ハロアルキル、-(CH₂)₁₋₃COR²³ (式中、R²³はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)、他方は水素又はヘテロサイクル) で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

R²⁷が水素であり、R²⁸が置換基群B (カルボキシ、-N(R¹⁴)(R¹⁵) (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、-(CH₂)₁₋₃OR¹⁶ (式中、R¹⁶は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-C(=O)R¹⁷ (式中、R¹⁷は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール)、-C(=S)R¹⁷ (式中、R

17は前記と同意義)、もしくは $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) または R^{14} と R^{15} は一緒になって置換されていてもよいチオアミノ基もしくは R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(\text{CH}_2)_{0-3}\text{OR}^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{CONHR}^{19}$ (式中、 R^{19} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-\text{SO}_3\text{R}^{20}$ (式中、 R^{20} はアルキル又はヒドロキシ)、 $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-\text{PO}(\text{OH})_2$ 、 $-\text{PO}(\text{OH})(\text{R}^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、 $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COR}^{23}$ (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール) から選ばれる置換基である化合物が好ましい。

(4) 一般式 (IV-1) :

【化 2 2】

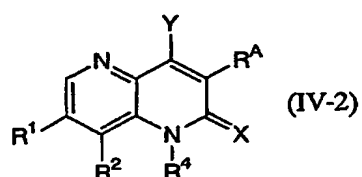


(式中、 Y 、 R^A 、 R^1 、 R^2 、および R^3 は(1)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

R^3 が置換基群Bから選ばれる置換基である化合物が好ましい。

(5) 一般式 (IV-2) :

【化 2 3】



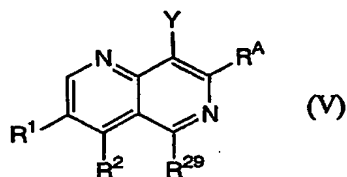
(式中、 X 、 Y 、 R^A 、 R^1 、 R^2 、および R^4 は(1)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの

溶媒和物。

R⁴が置換基群Bから選ばれる置換基である化合物が好ましい。

(6) 一般式 (V) :

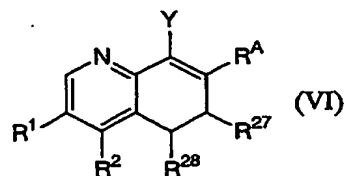
【化 2 4】



[式中、Y、R^A、R¹、およびR²は(1)と同意義；R²⁹は、カルボキシ、-N(R¹⁴)(R¹⁵)(式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、-(CH₂)₁₋₃OR¹⁶(式中、R¹⁶は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-C(=O)R¹⁷(式中、R¹⁷は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、又は置換されていてもよいアリール)、-C(=S)R¹⁷(式中、R¹⁷は前記と同意義)、もしくは-SO₂R²¹(式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって置換されていてもよいチオアミノ基もしくはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、-(CH₂)₀₋₃OR¹⁸(式中、R¹⁸は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-(CH₂)₁₋₃CONHR¹⁹(式中、R¹⁹は水素、アルキル、アシル又はアリール)、-SO₃R²⁰(式中、R²⁰はアルキル又はヒドロキシ)、-SO₂R²¹(式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、-PO(OH)₂、-PO(OH)(R²²)(式中、R²²はアルキル)、ハロアルキル、-(CH₂)₁₋₃COR²³(式中、R²³はアルキルまたは置換されていてもよいアリール)]で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(7) 一般式 (VI) :

【化 2 5】

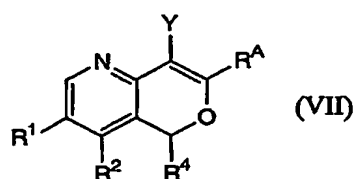


(式中、Y、RA、R1、およびR2は(1)と同意義；R27およびR28は(3)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

R27が水素原子、R28が置換基群Bから選ばれる置換基である化合物が好ましい。

(8) 一般式(VII)：

【化 2 6】

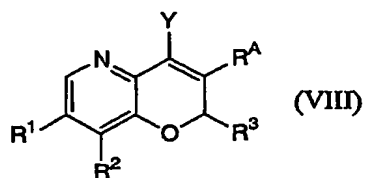


(式中、Y、RA、R1、R2、およびR4は(1)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

R4が置換基群Bから選ばれる置換基である化合物が好ましい。

(9) 一般式(VIII)：

【化 2 7】

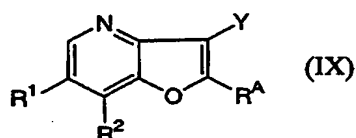


(式中、Y、R^A、R¹、R²、およびR³は(1)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

R³が置換基群Bから選ばれる置換基である化合物が好ましい。

(10) 一般式(IX):

【化28】

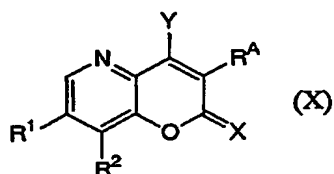


(式中、Y、R^A、R¹、およびR²は(1)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

。

(11) 一般式(X):

【化29】



(式中、X、Y、R^A、R¹、およびR²は(1)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(12) R³またはR⁴が、カルボキシ又は-N(R¹⁴)(R¹⁵) (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシルもしくは-SO₂R²¹

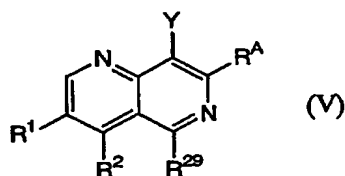
(式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)である(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、そ

これらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(13) R^3 または R^4 が、 $-N(R^{14})(R^{15})$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシルもしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) または R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する) である (1) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(14) 式:

【化30】



(式中、 R^1 は式: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 および R^5 は (1) と同意義) で示される基; R^2 は水素; R^{29} は、水素、ハロゲン、置換されていてもよいアミノ、置換されていてもよいアルコキシ、アルキルスルホニルオキシ、スルファモイルオキシ、アルキルチオ、アルキルスルホニル、置換されていてもよいスルファモイル、置換されていてもよいアルキニル、置換されていてもよいアリール、カルボキシ、アルコキシカルボニル、置換されていてもよいカルバモイル、アシルまたは置換されていてもよいアルキル; R^A は式: $-C(=O)-R^7$ (式中、 R^7 はヒドロキシ、置換されていてもよいアルコキシ、置換されていてもよいアミノまたは置換されていてもよいアルキル; Y はヒドロキシ) で示される (6) 記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物。

(15) (1) ~ (14) のいずれかに記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物を有効成分として含有する医薬組成物。

(16) 酵素阻害剤である (15) 記載の医薬組成物。

- (17) 核酸関連酵素阻害剤である(16)記載の医薬組成物。
 (18) HIVインテグラーゼ阻害剤である(17)記載の医薬組成物。
 (19) 抗HIV剤である(15)記載の医薬組成物。
 (20) エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防剤又は治療剤である(15)記載の医薬組成物。

(21) (18)記載の医薬組成物に、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤を組み合わせてなる抗HIV用合剤。

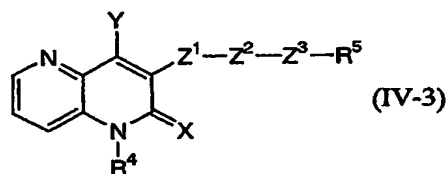
(22) 逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤の抗HIV活性を上昇させる活性を有する(18)記載の医薬組成物。

(23) (15)記載の医薬組成物を投与することを特徴とするエイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療方法。

(24) エイズ又はエイズ関連合併症の発症予防又は治療用の医薬組成物を製造するための(1)～(14)のいずれかに記載の化合物の使用。

また、以下に示す一般式(IV-3)：

【化31】



(式中、X、Y、Z¹、Z²、Z³、R⁴およびR⁵は(1)と同意義)で示される(1)記載の化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物もHIVインテグラーゼ阻害剤として好ましい。

Yとしては、-OHが好ましい。

Xとしては、酸素原子が好ましい。

式：-Z¹-Z²-Z³-R⁵ (式中、Z¹、Z²、Z³、及びR⁵は上記(1)と同意義である。)で示される基としては、例えば、式：-R⁵、式：-CH₂-R⁵、式：-CH=CH-R⁵、式：-CH(OH)-R⁵、式：-S-R⁵、式：-SO-R⁵、式：-SO₂-R⁵、式：-SO₂NH-R⁵、式：-NH-SO₂-R⁵

、式： $-O-R^5$ 、式： $-NH-R^5$ 、式： $-NHCO-R^5$ 、式： $-CONH-R^5$ 、式： $-C(=O)-O-R^5$ 、式： $-O-C(=O)-R^5$ 、式： $-CO-R^5$ 、式： $-C_2H_4-R^5$ 、式： $-CH=CH-CH_2-R^5$ 、式： $-CH(OH)-CH_2-R^5$ 、式： $-S-CH_2-R^5$ 、式： $-SO-CH_2-R^5$ 、式： $-SO_2-CH_2-R^5$ 、式： $-SO_2NH-CH_2-R^5$ 、式： $-NH-SO_2-CH_2-R^5$ 、式： $-O-CH_2-R^5$ 、式： $-NH-CH_2-R^5$ 、式： $-NHCO-CH_2-R^5$ 、式： $-CONH-CH_2-R^5$ 、式： $-C(=O)-O-CH_2-R^5$ 、式： $-O-C(=O)-CH_2-R^5$ 、式： $-CO-CH_2-R^5$ 、式： $-CH=CH-CH=CH-R^5$ 、式： $-CH=CH-CH(OH)-R^5$ 、式： $-CH=CH-S-R^5$ 、式： $-CH=CH-SO-R^5$ 、式： $-CH=CH-SO_2-R^5$ 、式： $-CH=CH-SO_2NH-R^5$ 、式： $-CH=CH-NH-SO_2-R^5$ 、式： $-CH=CH-O-R^5$ 、式： $-CH=CH-NH-R^5$ 、式： $-CH=CH-NHCO-R^5$ 、式： $-CH=CH-CONH-R^5$ 、式： $-CH=CH-C(=O)-O-R^5$ 、式： $-CH=CH-O-C(=O)-R^5$ 、式： $-CH=CH-CO-R^5$ 、式： $-CH_2-CH=CH-R^5$ 、式： $-CH_2-CH(OH)-R^5$ 、式： $-CH_2-S-R^5$ 、式： $-CH_2-SO-R^5$ 、式： $-CH_2-SO_2-R^5$ 、式： $-CH_2-SO_2NH-R^5$ 、式： $-CH_2-NH-SO_2-R^5$ 、式： $-CH_2-O-R^5$ 、式： $-CH_2-NH-R^5$ 、式： $-CH_2-NHCO-R^5$ 、式： $-CH_2-CONH-R^5$ 、式： $-CH_2-C(=O)-O-R^5$ 、式： $-CH_2-O-C(=O)-R^5$ 、式： $-CH_2-CO-R^5$ 、式： $-CH(OH)-CH=CH-R^5$ 、式： $-S-CH=CH-R^5$ 、式： $-SO-CH=CH-R^5$ 、式： $-SO_2-CH=CH-R^5$ 、式： $-SO_2NH-CH=CH-R^5$ 、式： $-NH-SO_2-CH=CH-R^5$ 、式： $-O-CH=CH-R^5$ 、式： $-NH-CH=CH-R^5$ 、式： $-NHCO-CH=CH-R^5$ 、式： $-CONH-CH=CH-R^5$ 、式： $-C(=O)-O-CH=CH-R^5$ 、式： $-O-C(=O)-CH=CH-R^5$ 、式： $-CO-CH=CH-R^5$ 、式： $-C_3H_6-R^5$ 、式： $-CH_2-CH=CH-CH_2-R^5$ 、式： $-CH_2-CH(OH)-CH_2-R^5$ 、式： $-CH_2-S-CH_2-R^5$ 、式： $-CH_2-SO-CH_2-R^5$ 、式： $-CH_2-SO_2-CH_2-R^5$ 、式： $-CH_2-SO_2NH-CH_2-R^5$ 、式： $-CH_2-NH-SO_2-CH_2-R^5$ 、式： $-C$

$\text{H}_2\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2-\text{NHC}$
 $\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})$
 $-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2$
 $-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{C}_2\text{H}_4-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$ 、 $-\text{CH}_2-\text{CH}=\text{CH}-$
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2$
 $-\text{S}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2-\text{SO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2-$
 $\text{SO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2-$
 $\text{NHSO}_2-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$ 、式:
 $-\text{CH}_2-\text{NH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2-\text{NHCO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$
 $-\text{CH}_2-\text{CONH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-$
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}_2-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$ 、式: $-\text{C}$
 $\text{H}_2-\text{CO}-\text{CH}=\text{CH}-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}=\text{CH}-$
 $\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^5$
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-$
 $-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NHSO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}$
 H_2-R^5 、式: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NHCO}$
 $-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}=\text{CH}-$
 $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^5$ 、式: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^5$
 又は式: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}^5$ (式中、 R^5 は、置換されていてもよ
 いアリール、置換されていてもよいヘテロアリール、置換されていてもよいシク
 ロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、又は置換されていてもよ
 いヘテロサイクルである。)で示される基等が挙げられる。

特に、式: $-\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3-\text{R}^5$ (式中、 Z^1 、 Z^2 、 Z^3 、及び R^5 は上記(1)
)と同意義である。)で示される基として好ましいのは、

- 1) Z^1 及び Z^3 が単結合である場合、
- 2) Z^1 及び Z^3 が単結合であり、 Z^2 が単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{SO}_2-$ 又は低級アルキレン (特に $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$)である場合、
- 3) Z^1 及び Z^3 が単結合であり、 Z^2 が単結合、 $-\text{CO}-$ 、 $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、

SO_2 -又は低級アルキレン（特に $-\text{CH}_2-$ 、 $-(\text{CH}_2)_2-$ ）であり、 R^5 が置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールの場合、

- 4) Z^1 及び Z^3 が単結合であり、 Z^2 が $-\text{SO}_2-$ 、 $-\text{CH}_2-$ 又は $-\text{C}_2\text{H}_4-$ であり、 R^5 が置換されていてもよいアリール（特にフェニルが好ましい。）の場合、
- 5) Z^1 が単結合又はアルキレンであり、 Z^3 が単結合であり、 Z^2 が置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン又は $-\text{O}-$ であり、 R^5 が置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいシクロアルキルの場合、
- 6) Z^1 が単結合又はアルキレンである場合、
- 7) Z^1 が単結合である場合、
- 8) Z^2 が単結合、アルキレン、 $-\text{SO}_2-$ 又は $-\text{O}-$ である場合、
- 9) Z^2 が単結合、アルキレン又は $-\text{O}-$ である場合、
- 10) Z^2 がアルキレン又は $-\text{O}-$ である場合、
- 11) Z^3 が単結合又はアルキレンである場合、
- 12) R^5 が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール又は置換されていてもよいヘテロアリールである場合、
- 13) R^5 が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいシクロアルケニル、置換されていてもよいヘテロサイクル又は置換されていてもよいアリールである場合、
- 14) R^5 が置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいヘテロサイクルである場合、
- 15) R^5 が置換されていてもよいアリールである場合、
- 16) Z^1 及び Z^3 が単結合であり、 Z^2 がアルキレンであり、 R^5 が置換されていてもよいアリールである場合、
- 17) Z^1 が単結合又はアルキレンであり、 Z^3 が単結合であり、 Z^2 が置換されていてもよいアルキレン、アルケニレン、 $-\text{S}-$ 又は $-\text{O}-$ であり、 R^5 は置換

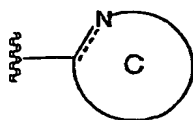
されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール又は置換されていてもよいシクロアルキルである場合、
が好ましい。

式: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ で示される基の好ましい具体例としては、フェニル、2-フルオロフェニル、3-フルオロフェニル、4-フルオロフェニル、2-クロロフェニル、3-クロロフェニル、4-クロロフェニル、2, 4-ジフルオロフェニル、2, 6-ジフルオロフェニル、2, 5-ジフルオロフェニル、3, 4-ジフルオロフェニル、4-メチルフェニル、3-トリフルオロメチルフェニル、4-トリフルオロメチルフェニル、4-ヒドロキシフェニル、4-メトキシフェニル、4-プロモフェニル、4-ビフェニリル、ベンジル、2-フルオロベンジル、3-フルオロベンジル、4-フルオロベンジル、2-クロロベンジル、3-クロロベンジル、4-クロロベンジル、2, 4-ジフルオロベンジル、2, 6-ジフルオロベンジル、2, 5-ジフルオロベンジル、3, 4-ジフルオロベンジル、3, 6-ジフルオロベンジル、4-メチルベンジル、3-トリフルオロメチルベンジル、4-トリフルオロメチルベンジル、4-ヒドロキシベンジル、4-メトキシベンジル、4-プロモベンジル、4-フェニルベンジル、2-フェニルエチル、2-(2-フルオロフェニル)エチル、2-(3-フルオロフェニル)エチル、2-(4-フルオロフェニル)エチル、2-(2-クロロフェニル)エチル、2-(3-クロロフェニル)エチル、2-(4-クロロフェニル)エチル、2-(2, 4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2, 6-ジフルオロフェニル)エチル、2-(2, 5-ジフルオロフェニル)エチル、2-(3, 4-ジフルオロフェニル)エチル、2-(4-メチルフェニル)エチル、2-(3-トリフルオロメチルフェニル)エチル、2-(4-トリフルオロメチルフェニル)エチル、2-(4-ヒドロキシフェニル)エチル、2-(4-メトキシフェニル)エチル、2-(4-プロモフェニル)エチル、2-(4-ビフェニリル)エチル、ベンゼンスルホニル、2-フルオロベンゼンスルホニル、3-フルオロベンゼンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル、2-クロロベンゼンスルホニル、3-クロロベンゼンスルホニル、4-クロロベンゼンスルホニル、2, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル、2, 6-ジフルオロベンゼンスルホニル

、2, 5-ジフルオロベンゼンスルホニル、3, 4-ジフルオロベンゼンスルホニル、4-メチルベンゼンスルホニル、3-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-トリフルオロメチルベンゼンスルホニル、4-ヒドロキシベンゼンスルホニル、4-メトキシベンゼンスルホニル、4-プロモベンゼンスルホニル、4-フェニルベンゼンスルホニル、フェニルチオ、2-フルオロフェニルチオ、3-フルオロフェニルチオ、4-フルオロフェニルチオ、2-クロロフェニルチオ、3-クロロフェニルチオ、4-クロロフェニルチオ、2, 4-ジフルオロフェニルチオ、2, 6-ジフルオロフェニルチオ、2, 5-ジフルオロフェニルチオ、3, 4-ジフルオロフェニルチオ、4-メチルフェニルチオ、3-トリフルオロメチルフェニルチオ、4-トリフルオロメチルフェニルチオ、4-ヒドロキシフェニルチオ、4-メトキシフェニルチオ、4-プロモフェニルチオ、4-ビフェニルチオ、フェノキシ、2-フルオロフェノキシ、3-フルオロフェノキシ、4-フルオロフェノキシ、2-クロロフェノキシ、3-クロロフェノキシ、4-クロロフェノキシ、2, 4-ジフルオロフェノキシ、2, 6-ジフルオロフェノキシ、2, 5-ジフルオロフェノキシ、3, 4-ジフルオロフェノキシ、4-メチルフェノキシ、3-トリフルオロメチルフェノキシ、4-トリフルオロメチルフェノキシ、4-ヒドロキシフェノキシ、4-メトキシフェノキシ、4-プロモフェノキシ、4-フェニルフェノキシ、ベンゾイル、2-フルオロベンゾイル、3-フルオロベンゾイル、4-フルオロベンゾイル、2-クロロベンゾイル、3-クロロベンゾイル、4-クロロベンゾイル、2, 4-ジフルオロベンゾイル、2, 6-ジフルオロベンゾイル、2, 5-ジフルオロベンゾイル、3, 4-ジフルオロベンゾイル、4-メチルベンゾイル、3-トリフルオロメチルベンゾイル、4-トリフルオロメチルベンゾイル、4-ヒドロキシベンゾイル、4-メトキシベンゾイル、4-プロモベンゾイル、4-フェニルベンゾイル、2-チエニル、3-チエニル、フルフリル、3-フリルメチル、(2-クロロチオフェン-3-イル)メチル、2-ピコリル、3-ピコリル、4-ピコリル、(2-フルオロピリジン-3-イル)メチル、(2-フルオロピリジン-5-イル)メチル、(5-フルオロピリジン-2-イル)メチル等が挙げられる。

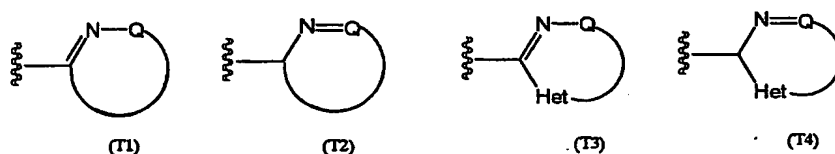
式:

【化 3 2】



(C環は上記(1)と同意義)で示される基としては、C環上の結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリアル(以下の(T1)、(T2))が好ましく、さらには、C環上の結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリアル(以下の(T3)、(T4))が好ましい。

【化 3 3】



(式中、T1～T4で示される基は結合手を有する原子に隣接する一方の原子が窒素原子であるヘテロアリアルを表わす。Nは窒素原子、Qは窒素原子に隣接する原子；Hetはヘテロ原子)

なお、破線は結合の存在又は不存在を表わす。また、曲線で示した部分は、C環を構成する原子及び結合を意味し、C環が芳香性を表わすように選択すればよい。C環は、上記式に示された窒素原子以外にもヘテロ原子を含んでいてもよく、C環の構成原子としては、炭素原子、酸素原子、窒素原子、硫黄原子が挙げられる。C環を構成する結合としては、単結合、二重結合が挙げられる。なお、C環には単環のみならず縮合環(2～5個の縮合環)も含まれるが、特に単環又は

2 環、さらには単環が好ましい。

C 環が単環であるヘテロアリアルとしては、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が窒素原子であり、更に酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に 1～4 個含んでいてもよい 5～8 員のヘテロアリアルを意味し、特に 5 又は 6 員のヘテロアリアルが好ましい。例えば、ピロール-2-イル、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、イソチアゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、フラザン-3-イル等が挙げられる。

特に、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリアルが好ましく、例えば、イミダゾール-2-イル、イミダゾール-4-イル、ピラゾール-3-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、オキサゾール-4-イル、イソキサゾール-3-イル、チアゾール-2-イル、チアゾール-4-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、イソチアゾール-3-イル、ピリジン-2-イル、ピリダジン-3-イル、ピラジン-2-イル、ピリミジン-2-イル、ピリミジン-4-イル、フラザン-3-イル等が挙げられる。

さらには、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリアルが好ましく、例えば、イミダゾール-2-イル、トリアゾール-3-イル、テトラゾール-5-イル、オキサゾール-2-イル、チアゾール-2-イル、1,3,4-チアジアゾール-2-イル、1,2,4-チアジアゾール-5-イル、1,2,4-チアジアゾール-3-イル

、1,3,4-オキサジアゾール-2-イル、1,2,4-オキサジアゾール-5-イル、1,2,4-オキサジアゾール-3-イル、ピリミジン-2-イル等が挙げられる。

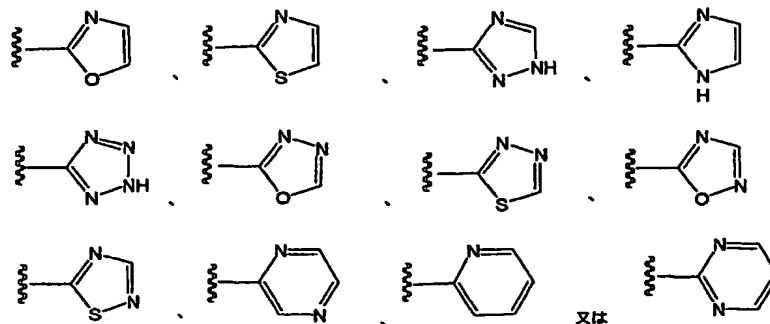
C環が縮合環であるヘテロアリールとしては、上記の単環に1～4個の5～8員の芳香族炭素環（5～8員の芳香族炭素環）及び／又は他の5～8員の芳香族ヘテロ環（酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでもよい5～8員の芳香族複素環）が縮合したヘテロアリールを意味する。縮合する芳香環としては、5員又は6員の環が好ましい。例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キノキサリン-2-イル、シンノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キノリン-2-イル、フタラジン-1-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、カルバゾール-1-イル、フェナントリジン-6-イル、インドール-2-イル、イソインドール-1-イル等が挙げられる。

特に、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であるヘテロアリールが好ましく、例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キノキサリン-2-イル、シンノリン-3-イル、キナゾリン-2-イル、キナゾリン-4-イル、キノリン-2-イル、フタラジン-1-イル、イソキノリン-1-イル、イソキノリン-3-イル、プリン-2-イル、プリン-6-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル、プテリジン-4-イル、プテリジン-6-イル、プテリジン-7-イル、フェナントリジン-6-イル等が挙げられる。

さらには、結合手を有する原子に隣接する一方の原子が、隣接する一方の原子と二重結合で結ばれ、隣接する他方の原子と単結合で結ばれている窒素原子であり、かつ結合手を有する原子に隣接する他方の原子がヘテロ原子であるヘテロアリールが好ましく、例えば、ベンズイミダゾール-2-イル、ベンゾオキサゾール-2-イル、キナゾリン-2-イル、プリン-2-イル、プリン-8-イル、プテリジン-2-イル等が挙げられる。

特に、式：

【化 34】



で示される基が好ましい。

一般式 (I I) において、 R^{24} および R^{25} のどちらか一方しか存在しない場合、その R^{24} または R^{25} は、カルボキシ、 $-N(R^{14})(R^{15})$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、アルキル、シクロアルキル、 $-(CH_2)_{1-3}O$ R^{16} (式中、 R^{16} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-C(=O)R^{17}$ (式中、 R^{17} は水素、ヒドロキシ、アルコキシ、アルキル、ハロアルキル、置換されていてもよいアミノ又は置換されていてもよいアリール)、 $-C(=S)R^{17}$ (式中、 R^{17} は前記と同意義)、もしくは $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) または R^{14} と R^{15} は一緒になって置換されていてもよいチオアミジノ基もしくは R^{14} と R^{15} は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する)、 $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (式中、 R^{18} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (式中、 R^{19} は水素、アルキル、アシル又はアリール)、 $-SO_3R^{20}$ (式中、 R^{20} はアルキル又はヒドロキシ)、 $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)、 $-PO(OH)_2$ 、 $-PO(OH)(R^{22})$ (式中、 R^{22} はアルキル)、ハロアルキル、または $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (式中、 R^{23} はアルキルまたは置換されていてもよいアリール) である。特に、カルボキシ又は $-N(R^{14})(R^{15})$ (式中、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシル又は $-SO_2R^{21}$ (式中、 R^{21} はアルキル又は置換されていてもよいアミノ)) が好ましい。さらに好ましくは、

-N(R¹⁴)(R¹⁵) (式中、R¹⁴およびR¹⁵はそれぞれ独立して水素、アルキル、アシルもしくは-SO₂R²¹ (式中、R²¹はアルキル又は置換されていてもよいアミノ) またはR¹⁴とR¹⁵は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する) が挙げられる。

本明細書中で用いる用語を以下に説明する。各用語は単独で又は他の用語と一緒にになって同一の意義を有する。

「アルキレン」は、炭素数1～6個の直鎖状又は分枝状のアルキレンを意味し、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン、プロピレン、テトラメチレン、エチルエチレン、ペンタメチレン又はヘキサメチレン等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～4個の直鎖状のアルキレンであり、例えば、メチレン、エチレン、トリメチレン又はテトラメチレンが挙げられる。

「アルケニレン」は、上記「アルキレン」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～6個の直鎖状又は分枝状のアルケニレン基を意味し、例えば、ビニレン、プロペニレン又はブテニレンが挙げられる。好ましくは、炭素数2～3個の直鎖状のアルケニレンであり、例えば、ビニレン又はプロペニレンが挙げられる。

「アルキル」は、炭素数1～10個の直鎖状又は分枝状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシル、n-ヘプチル、n-オクチル、n-ノニル、n-デシル等が挙げられる。好ましくは、炭素数1～6個のアルキルであり、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、tert-ペンチル、n-ヘキシル、イソヘキシルが挙げられる。

「アルケニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の二重結合を有する炭素数2～8個の直鎖状又は分枝状のアルケニルを意味し、例えば、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、1,3-ブタジエニル、3-メチル-2-ブテニル等が挙げられる。

「アリール」は、単環芳香族炭化水素基（フェニル）及び多環芳香族炭化水素

基（例えば、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリル、1-フェナントリル、2-フェナントリル、3-フェナントリル、4-フェナントリル、9-フェナントリル等）を意味する。好ましくは、フェニル又はナフチル（1-ナフチル、2-ナフチル）が挙げられる。

「ヘテロアリアル」は、単環芳香族複素環式基及び縮合芳香族複素環式基を意味する。

単環芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環から誘導される、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

縮合芳香族複素環式基は、酸素原子、硫黄原子、および／又は窒素原子を環内に1～4個含んでいてもよい5～8員の芳香環が、1～4個の5～8員の芳香族炭素環もしくは他の5～8員の芳香族ヘテロ環と縮合している、置換可能な任意の位置に結合手を有していてもよい基を意味する。

「ヘテロアリアル」としては、例えば、フリル（例えば、2-フリル、3-フリル）、チエニル（例えば、2-チエニル、3-チエニル）、ピロリル（例えば、1-ピロリル、2-ピロリル、3-ピロリル）、イミダゾリル（例えば、1-イミダゾリル、2-イミダゾリル、4-イミダゾリル）、ピラゾリル（例えば、1-ピラゾリル、3-ピラゾリル、4-ピラゾリル）、トリアゾリル（例えば、1, 2, 4-トリアゾール-1-イル、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル、1, 2, 4-トリアゾール-4-イル）、テトラゾリル（例えば、1-テトラゾリル、2-テトラゾリル、5-テトラゾリル）、オキサゾリル（例えば、2-オキサゾリル、4-オキサゾリル、5-オキサゾリル）、イソキサゾリル（例えば、3-イソキサゾリル、4-イソキサゾリル、5-イソキサゾリル）、チアゾリル（例えば、2-チアゾリル、4-チアゾリル、5-チアゾリル）、チアジアゾリル、イソチアジアゾリル（例えば、3-イソチアジアゾリル、4-イソチアジアゾリル、5-イソチアジアゾリル）、ピリジル（例えば、2-ピリジル、3-ピリジル、4-ピリジル）、ピリダジニル（例えば、3-ピリダジニル、4-ピリダジニル）、ピリミジニル（例えば、2-ピリミジニル、4-ピリミジニル、5-ピリミジニル）、フラザニル（例えば、3-フラザニル）、ピラジニル（例えば、2-ピラジニル）、オキサジアゾリル（例えば、1, 3, 4-オキサジアゾール-2-イル）、ベンゾフリル（例えば、2-

ベンゾ[b]フリル、3-ベンゾ[b]フリル、4-ベンゾ[b]フリル、5-ベンゾ[b]フリル、6-ベンゾ[b]フリル、7-ベンゾ[b]フリル)、ベンゾチエニル(例えば、2-ベンゾ[b]チエニル、3-ベンゾ[b]チエニル、4-ベンゾ[b]チエニル、5-ベンゾ[b]チエニル、6-ベンゾ[b]チエニル、7-ベンゾ[b]チエニル)、ベンズイミダゾリル(例えば、1-ベンズイミダゾリル、2-ベンズイミダゾリル、4-ベンズイミダゾリル、5-ベンズイミダゾリル)、ジベンゾフリル、ベンゾオキサゾリル、キノキサリル(例えば、2-キノキサリニル、5-キノキサリニル、6-キノキサリニル)、シンノリニル(例えば、3-シンノリニル、4-シンノリニル、5-シンノリニル、6-シンノリニル、7-シンノリニル、8-シンノリニル)、キナゾリル(例えば、2-キナゾリニル、4-キナゾリニル、5-キナゾリニル、6-キナゾリニル、7-キナゾリニル、8-キナゾリニル)、キノリル(例えば、2-キノリル、3-キノリル、4-キノリル、5-キノリル、6-キノリル、7-キノリル、8-キノリル)、フタラジニル(例えば、1-フタラジニル、5-フタラジニル、6-フタラジニル)、イソキノリル(例えば、1-イソキノリル、3-イソキノリル、4-イソキノリル、5-イソキノリル、6-イソキノリル、7-イソキノリル、8-イソキノリル)、プリル、プテリジニル(例えば、2-プテリジニル、4-プテリジニル、6-プテリジニル、7-プテリジニル)、カルバゾリル、フェナントリジニル、アクリジニル(例えば、1-アクリジニル、2-アクリジニル、3-アクリジニル、4-アクリジニル、9-アクリジニル)、インドリル(例えば、1-インドリル、2-インドリル、3-インドリル、4-インドリル、5-インドリル、6-インドリル、7-インドリル)、イソインドリル、ファナジニル(例えば、1-フェナジニル、2-フェナジニル)又はフェノチアジニル(例えば、1-フェノチアジニル、2-フェノチアジニル、3-フェノチアジニル、4-フェノチアジニル)等が挙げられる。

「シクロアルキル」は、炭素数3～10の環状飽和炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数3～6のシクロアルキルであり、例えば、シクロペンチル、シクロヘキシルが挙げられる。

「シクロアルケニル」は、炭素数3～10の環状の非芳香族炭化水素基を意味し、例えば、シクロプロペニル(例えば、1-シクロプロペニル)、シクロブテニ

ル（例えば、1-シクロブテニル）、シクロペンテニル（例えば、1-シクロペンテン-1-イル、2-シクロペンテン-1-イル、3-シクロペンテン-1-イル）、シクロヘキセニル（例えば、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イル）、シクロヘプテニル（例えば、1-シクロヘプテニル）、シクロオクテニル（例えば、1-シクロオクテニル）等が挙げられる。特に、1-シクロヘキセン-1-イル、2-シクロヘキセン-1-イル、3-シクロヘキセン-1-イルが好ましい。

「ヘテロサイクル」は、窒素原子、酸素原子、又は硫黄原子を少なくとも1以上環内に有する、置換可能な任意の位置に結合手を有する非芳香族複素環式基を意味し、例えば、1-ピロリニル、2-ピロリニル、3-ピロリニル、1-ピロリジニル、2-ピロリジニル、3-ピロリジニル、1-イミダゾリニル、2-イミダゾリニル、4-イミダゾリニル、1-イミダゾリジニル、2-イミダゾリジニル、4-イミダゾリジニル、1-ピラゾリニル、3-ピラゾリニル、4-ピラゾリニル、1-ピラゾリジニル、3-ピラゾリジニル、4-ピラゾリジニル、ピペリジノ、2-ピペリジル、3-ピペリジル、4-ピペリジル、1-ピペラジニル、2-ピペラジニル、2-モルホリニル、3-モルホリニル、モルホリノ、テトラヒドロピラニル等が挙げられる。なお、「非芳香族複素環式基」は、非芳香族であれば、飽和であってもよく、不飽和であってもよい。

「R¹⁴とR¹⁵は一緒になって隣接する窒素原子と共に環内に硫黄原子を有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成する」場合の含窒素ヘテロサイクルとしては5または6員のヘテロサイクルが好ましく、オキソで置換されていてもよい。例えば、[1, 2]チアジナン1, 1-ジオキシド、イソチアゾリジン1, 1-ジオキシド、ピペリジン-2-オン、ピロリジン-2-オン等が挙げられる。

「アルコキシ」のアルキル部分は、上記「アルキル」と同意義であり、「アルコキシ」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、tert-ブトキシなどが挙げられる。特に、メトキシ、エトキシが好ましい。

「アルコキシカルボニル」は、上記「アルコキシ」が置換したカルボニルを意味し、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-プロポキシカルボ

ニル、イソプロポキシカルボニル、*n*-ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、*tert*-ブトキシカルボニル等が挙げられる。

「アルコキシアルキル」は、上記「アルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メトキシメチル、エトキシメチル、*n*-プロポキシメチル、イソプロポキシメチル、*n*-ブトキシメチル、イソブトキシメチル、*tert*-ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、*n*-プロポキシエチル、イソプロポキシエチル、*n*-ブトキシエチル、イソブトキシエチル、*tert*-ブトキシエチルなどが挙げられる。

「アルキニル」は、上記「アルキル」に1個又はそれ以上の三重結合を有する炭素数2～8個のアルキニルを意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル等が挙げられる。

「アルキルスルホニル」は、上記「アルキル」が置換したスルホニルを意味し、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、*n*-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、*n*-ブチルスルホニル、イソブチルスルホニル、*sec*-ブチルスルホニル、*tert*-ブチルスルホニル、*n*-ペンチルスルホニル、イソペンチルスルホニル、ネオペンチルスルホニル、*tert*-ペンチルスルホニル、*n*-ヘキシルスルホニル、イソヘキシルスルホニル、*n*-ヘプチルスルホニル、*n*-オクチルスルホニル、*n*-ノニルスルホニル、*n*-デシルスルホニルなどが挙げられる。

「置換されていてもよいアミノ」は、置換又は非置換のアミノを意味する。

「置換されていてもよいカルバモイル」は、置換又は非置換のカルバモイルを意味する。

「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」の置換基としては、置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、ベンジル等）、アルコキシアルキル（例えば、メトキシエチル、エトキシメチル、エトキシエチル等）、アシル（例えば、ホルミル、置換されていてもよいアルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピロニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、メトキシエチルカルボニル、2,2,2-トリフルオロエチルカルボニル、エトキシカルボニルメチルカルボニル等）、置換されていてもよいアリールカルボ

ニル（例えば、ベンゾイル、トルオイル等））、アラルキル（例えば、ベンジル等）、ヒドロキシ、置換されていてもよいアルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル、イソプロピルスルホニル、2,2,2-トリフルオロエタンスルホニル、ベンジルスルホニル、メトキシエチルスルホニル等）、アルキルまたはハロゲンで置換されていてもよいアリアルスルホニル（例えば、ベンゼンスルホニル、トルエンスルホニル、4-フルオロベンゼンスルホニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル等）、アルキルで置換されていてもよいアリアル（例えば、フェニル、トリチル等）、アルキルアミノスルホニル（例えば、アルキルアミノスルホニル（例えば、メチルアミノスルホニル、ジメチルアミノスルホニル等）、アルキルアミノカルボニル（例えば、ジメチルアミノカルボニル等）、アルコキシカルボニル（例えば、エトキシカルボニル等）、シクロアルキルカルボニル（例えば、シクロプロピルカルボニル、シクロヘキシルカルボニル等）、置換されていてもよいスルファモイル（例えば、スルファモイル、メチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル等）等が挙げられる。上記置換機でモノまたはジ置換されていてもよい。

「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」のアミノ基は、アルキレン（例えば、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン）等で置換され、アミノ基の窒素原子と共に環を形成していてもよい。

「置換されていてもよいアミノ」および「置換されていてもよいカルバモイル」のアミノ基は、アミノ基の2つの置換基が隣接する窒素原子と共に硫黄原子および／または酸素原子を環内に含有していてもよい含窒素ヘテロサイクルを形成してもよく、該環はオキソまたはヒドロキシで置換されていてもよい。環を形成する硫黄原子はオキソで置換されていてもよい。例えば、ピペリジノ、モルホリノ、ピロリジノ、チアジナン-2-イル、2-オキソピペリジノ、2-オキソピロリジノ、1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル、4-ヒドロキシモルホリノ等の5員または6員の環等が好ましい。

「アルキルチオ」は、上記「アルキル」が硫黄原子に置換した基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、n-ブチルチオ、イソブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、

イソペンチルチオ、ネオペンチルチオ、tert-ペンチルチオ、n-ヘキシルチオ、イソヘキシルチオ、n-ヘプチルチオ、n-オクチルチオ、n-ノニルチオ、n-デシルチオ等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1～6 のアルキルが硫黄原子に置換した基である。

「アルキルチオアルキル」は、上記「アルキルチオ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、メチルチオメチル、エチルチオメチル、n-プロピルチオメチル、イソプロピルチオメチル、n-ブチルチオメチル、イソブチルチオメチル、sec-ブチルチオメチル、tert-ブチルチオメチル、n-ペンチルチオメチル、イソペンチルチオメチル、ネオペンチルチオメチル、tert-ペンチルチオメチル、n-ヘキシルチオメチル、イソヘキシルチオメチル、n-ヘプチルチオメチル、n-オクチルチオメチル、n-ノニルチオメチル、n-デシルチオメチル、メチルチオエチル、エチルチオエチル、n-プロピルチオエチル、イソプロピルチオエチル、n-ブチルチオエチル、イソブチルチオエチル、sec-ブチルチオエチル、tert-ブチルチオエチル、n-ペンチルチオエチル、イソペンチルチオエチル、ネオペンチルチオエチル、tert-ペンチルチオエチル、n-ヘキシルチオエチル、イソヘキシルチオエチル、n-ヘプチルチオエチル、n-オクチルチオエチル、n-ノニルチオエチル、n-デシルチオエチル等が挙げられる。好ましくは、炭素数 1～6 のアルキルチオが置換した炭素数 1～2 のアルキルである。

「ハロアルキル」は、1 以上のハロゲンで置換された上記「アルキル」を意味する。特に、炭素数 1～3 のハロゲン化アルキルが好ましく、例えば、トリフルオロメチル、クロロメチル、ジクロロメチル、1,1-ジクロロエチル、2,2,2-トリクロロエチルなどが挙げられる。

「ハロアルコキシ」は、上記「ハロアルキル」が酸素原子に置換した基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、1,1-ジクロロエトキシ、2,2,2-トリクロロエトキシなどが挙げられる。

「ハロアルコキシアルキル」は、上記「ハロアルコキシ」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、トリフルオロメトキシメチル、クロロメトキシメチル、ジクロロメトキシメチル、1,1-ジクロロエトキシメチル、2,2,2-トリクロロエトキシメチル、トリフルオロメトキシエチル、クロロメトキシエチル、ジクロ

ロメトキシエチル、1,1-ジクロロエトキシエチル、2,2,2-トリクロロエトキシエチル等が挙げられる。

「アシル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルおよび上記「アリール」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル、ベンゾイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニル」は、上記「アルキル」が置換したカルボニルを意味し、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ピバロイル、ヘキサノイル、オクタノイル、ラウロイル等が挙げられる。

「アルキルカルボニルオキシ」は、上記「アルキルカルボニル」が酸素原子に置換した基を意味し、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、バレリルオキシ、イソバレリルオキシ、ピバロイルオキシ、ヘキサノイルオキシ、オクタノイルオキシ、ラウロイルオキシ等が挙げられる。

「アララルキル」は、1～3個の上記「アリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、例えば、ベンジル、ジフェニルメチル、トリフェニルメチル、フェネチル、1-ナフチルメチル、2-ナフチルメチル等)等が挙げられる。

「ヘテロアララルキル」は、1～3個の上記「ヘテロアリール」が置換した上記「アルキル」を意味し、特にアルキル部分の炭素数が1～4のヘテロアララルキルが好ましい。特に、アルキル部分の炭素数が1又は2のヘテロアララルキルが好ましく、例えば、フリルメチル、チエニルメチル、ピロリルメチル、イミダゾリルメチル、ピラゾリルメチル、トリアゾリルメチル、テトラゾリルメチル、オキサゾリルメチル、イソキサゾリルメチル、チアゾリルメチル、チアジアゾリルメチル、イソチアゾリルメチル、ピリジルメチル、ピリダジニルメチル、ピリミジニルメチル、フラザニルメチル、ピラジニルメチル、オキサジアゾリルメチル、ベンゾフリルメチル、ベンゾチエニルメチル、ベンズイミダゾリルメチル、ジベンゾフリルメチル、ベンゾオキサゾリルメチル、キノキサリルメチル、シンノリニルメチル、キナゾリルメチル、キノリルメチル、フタラジニルメチル、イソキノ

リルメチル、プリルメチル、プテリジニルメチル、カルバゾリルメチル、フェナントリジニルメチル、アクリジニルメチル、インドリルメチル、イソインドリルメチル、ファナジニルメチル、フェノチアジニルメチル、フリルエチル、チエニルエチル、ピロリルエチル、イミダゾリルエチル、ピラゾリルエチル、トリアゾリルエチル、テトラゾリルエチル、オキサゾリルエチル、イソキサゾリルエチル、チアゾリルエチル、チアジアゾリルエチル、イソチアゾリルエチル、ピリジルエチル、ピリダジニルエチル、ピリミジニルエチル、フラザニルエチル、ピラジニルエチル、オキサジアゾリルエチル、ベンゾフリルエチル、ベンゾチエニルエチル、ベンズイミダゾリルエチル、ジベンゾフリルエチル、ベンゾオキサゾリルエチル、キノキサリルエチル、シンノリニルエチル、キナゾリルエチル、キノリルエチル、フトラジニルエチル、イソキノリルエチル、プリルエチル、プテリジニルエチル、カルバゾリルエチル、フェナントリジニルエチル、アクリジニルエチル、インドリルエチル、イソインドリルエチル、ファナジニルエチル又はフェノチアジニルエチル等が挙げられる。

等が挙げられる。

なお、「アリアルオキシ」、「ヘテロアリアルオキシ」、「アリアルチオ」、「ヘテロアリアルチオ」、「アラルキルオキシ」、「ヘテロアラルキルオキシ」、「アラルキルチオ」、「ヘテロアラルキルチオ」、「アリアルオキシアルキル」、「ヘテロアリアルオキシアルキル」、「アリアルチオアルキル」、「ヘテロアリアルチオアルキル」、「アリアルスルホニル」、「ヘテロアリアルスルホニル」、「アラルキルスルホニル」及び「ヘテロアラルキルスルホニル」中の「アリアル」、「アラルキル」、「ヘテロアリアル」、「ヘテロアラルキル」及び「アルキル」は上記と同意義である。

「置換されていてもよいアルキレン」、「置換されていてもよいアルケニレン」、「置換されていてもよいアルキル」、「置換されていてもよいアルケニル」、「置換されていてもよいアリアル」、「置換されていてもよいヘテロアリアル」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキル」、「置換されて

いてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル」、「置換されていてもよいアルコキシカルボニル」、「置換されていてもよいアルコキシ」、「置換されていてもよいアルキニル」、「置換されていてもよいスルファモイル」、「置換されていてもよいアリールカルボニル」が置換基を有する場合、それぞれ同一又は異なる1～4個の置換基で任意の位置が置換されていてもよい。なお、これらの置換基は、上述の置換基群Aから選択される基と同様に、インテグラーゼ阻害活性を妨害しないような置換基であれば、任意に選択することができる。

置換基の例としては、例えば、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、ハロアルキル (例えば、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 等)、アルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル (例えば、ビニル)、アルキニル (例えば、エチニル)、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル (例えば、シクロプロベニル)、アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルケニルオキシ (例えば、ビニルオキシ、アリルオキシ等)、アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、ニトロソ、置換されていてもよいアミノ (例えば、アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ (例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ (例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール (例えば、

フェニル等)、アラルキル (例えば、ベンジル等)、シアノ、イソシアノ、イソシアナト、チオシアナト、イソチオシアナト、メルカプト、アルキルチオ (例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル (例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル (例えば、アルキルカルバモイル (例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル等) 等)、スルファモイル、アシル (例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、ハロホルミル、オキザロ、チオホルミル、チオカルボキシ、ジチオカルボキシ、チオカルバモイル、スルフィノ、スルフォ、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ、フタルイミド等が挙げられる。

R⁶における「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、ハロアルキル (例えば、CF₃、CH₂CF₃、CH₂CCl₃等)、アルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル (例えば、ビニル)、アルキニル (例えば、エチニル)、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル (例えば、シクロプロペニル)、アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ (例えば、アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ (例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ (例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール (例えば、フェニル等)、アラルキル (例えば、ベンジル等)、シアノ、メルカプト、アルキルチオ (例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル (例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル (例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド

、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン（特にF、Cl、Br）、アルコキシ（特にメトキシ）等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

Z¹、Z²及びZ³の「置換されていてもよいアルキレン」及び「置換されていてもよいアルケニレン」の置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン（F、Cl、Br、I）、ハロアルキル（例えば、CF₃、CH₂CF₃、CH₂CCl₃等）、アルキル（例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等）、アルケニル（例えば、ビニル）、アルキニル（例えば、エチニル）、シクロアルキル（例えば、シクロプロピル）、シクロアルケニル（例えば、シクロプロペニル）、アルコキシ（例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等）、アルコキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等）、置換されていてもよいアミノ（例えば、アルキルアミノ（例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等）、アシルアミノ（例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等）、アラルキルアミノ（例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ）、ヒドロキシアミノ等）、アリール（例えば、フェニル等）、アラルキル（例えば、ベンジル等）、シアノ、メルカプト、アルキルチオ（例えば、メチルチオ等）、アルキルスルホニル（例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル）、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル（例えば、ホルミル、アセチル等）、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。

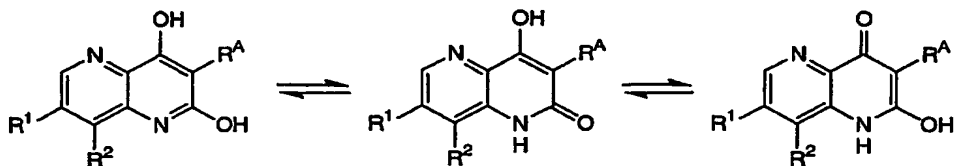
置換基群Aから選択される基が「置換されていてもよいアリール」、「置換されていてもよいヘテロアリール」、「置換されていてもよいシクロアルキル」、「置換されていてもよいシクロアルケニル」、「置換されていてもよいヘテロサイクル」、「置換されていてもよいアラルキル」、「置換されていてもよいヘテロアラルキル」、「置換されていてもよいアリールオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシ」、「置換されていてもよいアリールチオ」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオ」、「置換されていてもよいアラルキルオキシ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルオキシ」、「置換されてい

てもよいアラルキルチオ」、「置換されていてもよいヘテロアラルキルチオ」、「置換されていてもよいアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールオキシアルキル」、「置換されていてもよいアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいヘテロアリールチオアルキル」、「置換されていてもよいアリールスルホニル」、「置換されていてもよいヘテロアリールスルホニル」、「置換されていてもよいアラルキルスルホニル」及び「置換されていてもよいヘテロアラルキルスルホニル」である場合、その置換基としては、上記に例示された置換基の中でも、特に、ヒドロキシ、カルボキシ、ハロゲン (F、Cl、Br、I)、ハロアルキル (例えば、 CF_3 、 CH_2CF_3 、 CH_2CCl_3 等)、アルキル (例えば、メチル、エチル、イソプロピル、tert-ブチル等)、アルケニル (例えば、ビニル)、アルキニル (例えば、エチニル)、シクロアルキル (例えば、シクロプロピル)、シクロアルケニル (例えば、シクロプロペニル)、アルコキシ (例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ等)、アルコキシカルボニル (例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル等)、ニトロ、置換されていてもよいアミノ (例えば、アルキルアミノ (例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ等)、アシルアミノ (例えば、アセチルアミノ、ベンゾイルアミノ等)、アラルキルアミノ (例えば、ベンジルアミノ、トリチルアミノ)、ヒドロキシアミノ等)、アジド、アリール (例えば、フェニル等)、アラルキル (例えば、ベンジル等)、シアノ、メルカプト、アルキルチオ (例えば、メチルチオ等)、アルキルスルホニル (例えば、メタンスルホニル、エタンスルホニル)、置換されていてもよいカルバモイル、スルファモイル、アシル (例えば、ホルミル、アセチル等)、ホルミルオキシ、チオカルバモイル、スルホアミノ、ヒドラジノ、アジド、ウレイド、アミジノ、グアニジノ等が好ましい。特に、アルキル、ハロアルキル、ハロゲン (特にF、Cl、Br)、アルコキシ (特にメトキシ) 等が好ましく、モノ置換、ジ置換の場合が好ましい。

本発明は、化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩及びそれらの溶媒和物を包含する。本発明化合物の理論上可能なすべての互変異性体、幾何異性体等も、本発明の範囲内である。例えば、式 (I) で示される化合物にお

いて、Yがオキソ、チオキソ又はイミノである化合物（ケト型）であっても、Yがヒドロキシ、メルカプト又はアミノである化合物（エノール型）の互変異性体である場合は、本発明化合物である。

【化35】



プロドラッグは、化学的又は代謝的に分解できる基を有する本発明化合物の誘導体であり、加溶媒分解により又は生理学的条件下でインビボにおいて薬学的に活性な本発明化合物となる化合物である。適当なプロドラッグ誘導体を選択する方法および製造する方法は、例えばDesign of Prodrugs, Elsevier, Amsterdam 1985に記載されている。

HIVは無症候期においても、リンパ節で盛んに増殖していることが知られており、本発明化合物をプロドラッグ化するには、リンパ指向性プロドラッグが好ましい。また、HIVにより引き起こされる疾患としてエイズ脳症があり、本発明化合物をプロドラッグ化するには、脳指向性プロドラッグが好ましい。これらリンパ指向性プロドラッグおよび脳指向性プロドラッグとしては、下記のように脂溶性を高めたプロドラッグが好ましい。

本発明化合物がカルボキシを有する場合は、もとになる酸性化合物と適当なアルコールを反応させることによって製造されるエステル誘導体、又はもとになる酸性化合物と適当なアミンを反応させることによって製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいエステルとしては、メチルエステル、エチルエステル、n-プロピルエステル、イソプロピルエステル、n-ブチルエステル、イソブチルエステル、tert-ブチルエステル、モルホリノエチルエステル、N,N-ジエチルグリコールアミドエステル等が挙げられる。

本発明化合物がヒドロキシを有する場合は、例えばヒドロキシル基を有する化

化合物と適当なアシルハライド又は適当な酸無水物とを反応させることに製造されるアシルオキシ誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアシルオキシとしては、 $-O(=O)-CH_3$ 、 $-OC(=O)-C_2H_5$ 、 $-OC(=O)-(tert-Bu)$ 、 $-OC(=O)-C_{15}H_{31}$ 、 $-OC(=O)-(m-COONa-Ph)$ 、 $-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$ 、 $-O(C=O)-CH(NH_2)CH_3$ 、 $-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$ 等が挙げられる。

本発明化合物がアミノを有する場合は、アミノを有する化合物と適当な酸ハロゲン化物又は適当な混合酸無水物とを反応させることにより製造されるアミド誘導体のようなプロドラッグが例示される。プロドラッグとして特に好ましいアミドとしては、 $-NHC(=O)-(CH_2)_{20}CH_3$ 、 $-NHC(=O)-CH(NH_2)CH_3$ 等が挙げられる。

特に本発明化合物においては、置換基Yを化学修飾することによってもプロドラッグ化を達成することができる。例えば、Yにアシル化等を行い、加溶媒分解により又は生理学的条件下において本発明化合物に変換されるか否かを試験すればよい。従って、Yがヒドロキシ、メルカプト又はアミノ以外の置換基であっても、加溶媒分解により又は生理学的条件下において、ヒドロキシ、メルカプト又はアミノに変換される化合物は、本発明のプロドラッグであり、本発明に含まれる。例えば、リン酸バッファー(pH 7.4) - エタノール中やプラズマ中で本発明化合物に変換される化合物等は、本発明化合物のプロドラッグである。

本発明化合物の製薬上許容される塩としては、塩基性塩として、例えば、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリメチルアミン塩、トリエチルアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、エタノールアミン塩、ジエタノールアミン塩、トリエタノールアミン塩、プロカイン塩等の脂肪族アミン塩；N,N-ジベンジルエチレンジアミン等のアラルキルアミン塩；ピリジン塩、ピコリン塩、キノリン塩、イソキノリン塩等のヘテロ環芳香族アミン塩；テトラメチルアンモニウム塩、テトラエチルアモニウム塩、ベンジルトリメチルアンモニウム塩、ベンジルトリ

エチルアンモニウム塩、ベンジルトリブチルアンモニウム塩、メチルトリオクチルアンモニウム塩、テトラブチルアンモニウム塩等の第4級アンモニウム塩；アルギニン塩、リジン塩等の塩基性アミノ酸塩等が挙げられる。酸性塩としては、例えば、塩酸塩、硫酸塩、硝酸塩、リン酸塩、炭酸塩、炭酸水素塩、過塩素酸塩等の無機酸塩；酢酸塩、プロピオン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、リンゴ酸塩、クエン酸塩、アスコルビン酸塩等の有機酸塩；メタンスルホン酸塩、イセチオン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の酸性アミノ酸等が挙げられる。

また本発明化合物の溶媒和物、各種溶媒和物も本発明の範囲内であり、例えば、一溶媒和物、二溶媒和物、一水和物、二水和物等が挙げられる。

「阻害」なる用語は、本発明化合物が、インテグラーゼの働きを抑制することを意味する。

「製薬上許容される」なる用語は、予防上又は治療上有害ではないことを意味する。

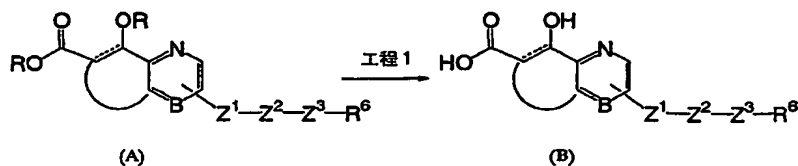
【0006】

【発明の実施の形態】

本発明化合物の代表的な一般的製造法を以下に説明する。

以下に代表的な製造法を記載するが、特にこれらの製法に限定する意味ではなく、他の製造法によっても本発明化合物を製造することができる。

【化36】



工程 1

本工程は、式 (A) で示される化合物から式 (B) で示される化合物を製造す

る工程である。即ち、カルボキシル基の保護基及びフェノール性水酸基の保護基の脱保護工程である。

本工程は、トリアルキルシリルハライド及び沃化アルカリ金属の存在下、反応溶媒中で加熱することにより行うことができる。

トリアルキルシリルハライドとしては、トリメチルシリルクロライドを使用することができる。

沃化アルカリ金属としては、例えば、NaI、KIを使用することができる。

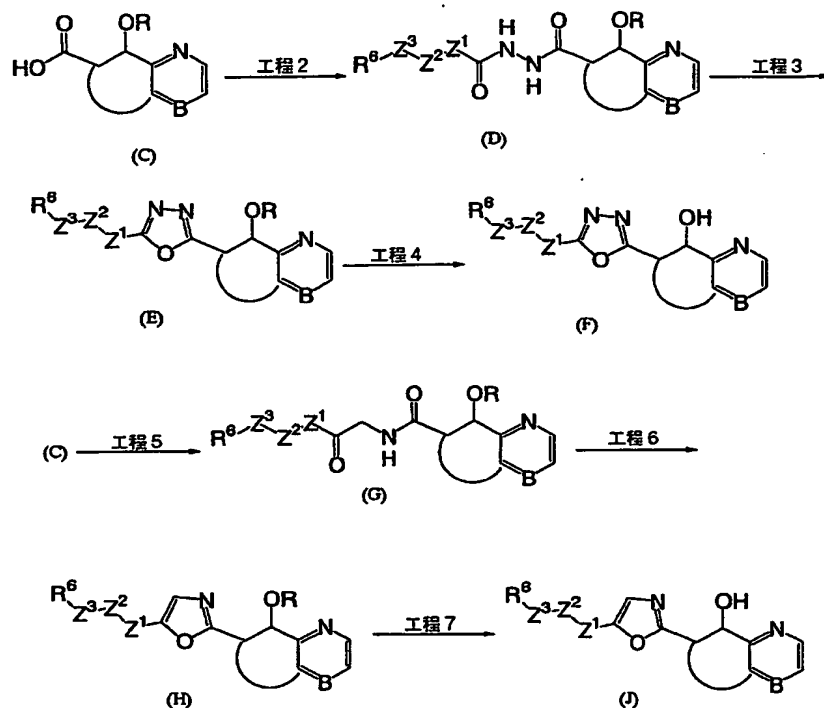
反応温度としては、室温～100℃、好ましくは70～90℃である。

反応溶媒としては、極性溶媒が好ましく、例えば、アセトニトリル等を使用することができる。

なお、本工程は、臭化水素／酢酸を使用し、加熱下で行うことができる。臭化水素／酢酸としては、47%臭化水素／酢酸が好ましい。

また、0℃～室温でBBr₃を使用するか、あるいは150～220℃でピリジニウムクロリドを使用しても、本工程を行うことができる。

【化37】



工程 2

本工程は、式 (C) で示される化合物から式 (D) で示される化合物を製造する工程である。即ち、カルボン酸からジアシルヒドラジンへの変換反応である。

本工程は、カルボン酸とモノアシルヒドラジンを縮合剤の存在下、適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

縮合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬を添加することもできる。

反応温度としては、0～100℃、好ましくは20～30℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等が好ましい。

工程 3

本工程は、式 (D) で示される化合物から式 (E) で示される化合物を製造する工程である。即ち、ジアシルヒドラジンからオキサジアゾール環の形成反応である。

本工程は、ジアシルヒドラジンをオキシ塩化リンあるいはチオニルクロリドと加熱することにより行うことができる。

反応温度としては、50～100℃、好ましくは80～100℃である。

なお、本工程は、トリエチルアミン等の塩基存在下、ジプロモトリフェニルホスホランを使用しても行うことができる。反応温度としては、0～100℃、好ましくは0～30℃である。反応溶媒としては、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

工程 4

本工程は、式 (E) で示される化合物から式 (F) で示される化合物を製造する工程である。工程1と同様に行うことができる。

工程 5

本工程は、式 (C) で示される化合物から式 (G) で示される化合物を製造する工程である。即ち、カルボン酸と α -アミノケトンとの縮合によりアミドを合成する工程である。

工程は、カルボン酸と α -アミノケトンを縮合剤の存在下、適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

合剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩を使用することができる。必要ならば、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールやN-ヒドロキシスクシンイミド等の試薬を添加することもできる。

応温度としては、0～100℃、好ましくは20～30℃である。

反応溶媒としては、広く非プロトン性溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、N,N-ジメチルホルムアミド等が好ましい。

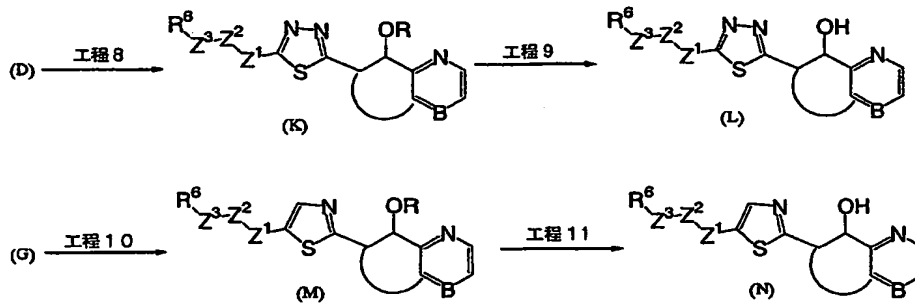
工程 6

本工程は、式 (G) で示される化合物から式 (H) で示される化合物を製造する工程である。工程3と同様に行うことができる。

工程 7

本工程は、式 (H) で示される化合物から式 (J) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

【化 3 8】



工程 8

本工程は、式 (D) で示される化合物から式 (K) で示される化合物を製造する工程である。即ち、ジアシルヒドラジンからチアジアゾール環の形成反応である。

本工程は、ジアシルヒドラジンを五硫化リンあるいはローソン試薬と加熱することにより行うことができる。

反応温度としては、50～150℃、好ましくは80～100℃である。

反応溶媒としては、トルエン、テトラヒドロフラン等が好ましい。

工程 9

本工程は、式 (K) で示される化合物から式 (L) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

工程 10

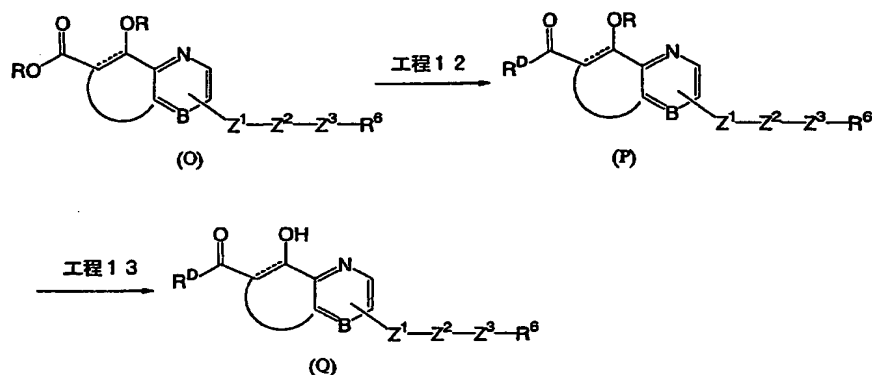
本工程は、式 (G) で示される化合物から式 (M) で示される化合物を製造する工程である。工程 8 と同様に行うことができる。

工程 11

本工程は、式 (M) で示される化合物から式 (N) で示される化合物を製造する工程である。

る工程である。工程1と同様に行うことができる。

【化39】



(式中、R^Dはアルキル、アリール、ヘテロアリール等)

工程 1 2

本工程は、式 (O) で示される化合物から式 (P) で示される化合物を製造する工程である。即ち、エステルからケトンを合成する工程である。

本工程は、エステルと有機金属試薬を適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

有機金属試薬としては、アルキルリチウム、アリールリチウム、ヘテロアリールリチウムまたはグリニャール試薬等を使用することができる。

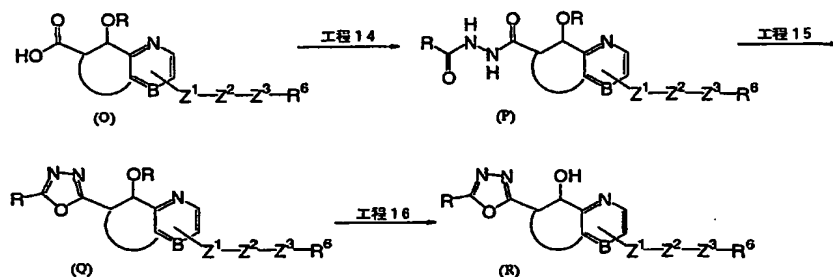
反応温度としては、-70℃～室温、好ましくは-70℃～0℃である。

反応溶媒としては、エーテル系溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

工程 1 3

本工程は、式 (P) で示される化合物から式 (Q) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

【化 40】



工程 14

本工程は、式 (R) で示される化合物から式 (S) で示される化合物を製造する工程である。工程 2 と同様に行うことができる。

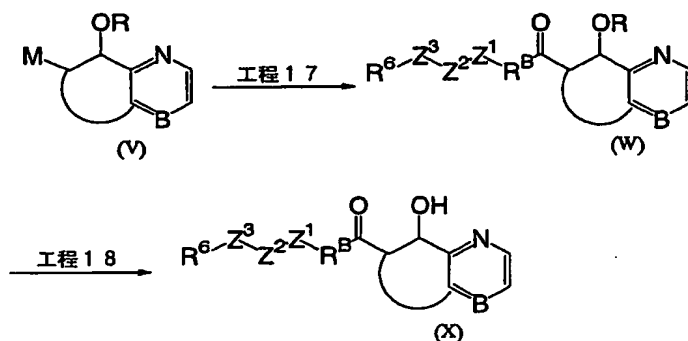
工程 15

本工程は、式 (S) で示される化合物から式 (T) で示される化合物を製造する工程である。工程 3 と同様に行うことができる。

工程 16

本工程は、式 (T) で示される化合物から式 (U) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

【化 41】



工程 17

本工程は、式 (V) で示される化合物から式 (W) で示される化合物を製造する工程である。

る工程である。即ち、ハロゲン化合物 ($X = Cl, Br, I$) からケトン体への変換反応である。

本工程は、ハロゲン化合物 ($X = Cl, Br, I$) を有機金属試薬で有機金属化合物 ($M = Metal$) に変換後、カルボン酸クロリドあるいは活性エステル体と適当な溶媒中で反応させることにより行うことができる。

有機金属試薬としては、アルキルリチウム、またはアリールリチウム等を使用することができる。

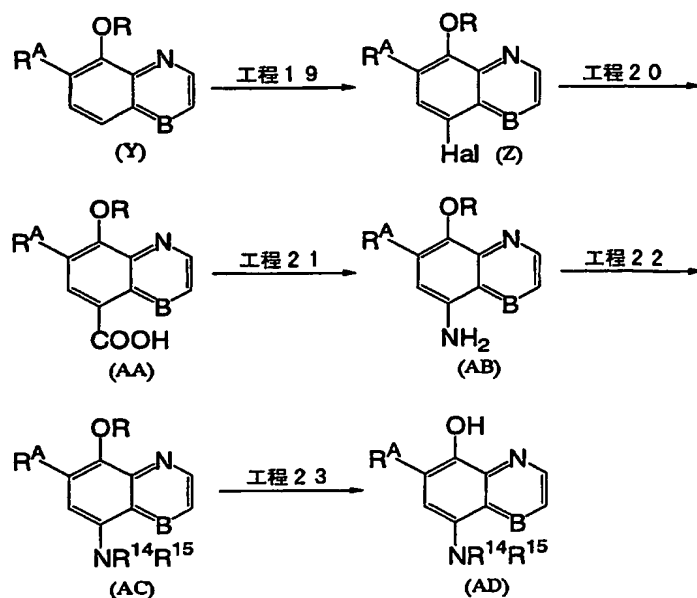
反応温度としては、 $-70^{\circ}C \sim$ 室温、好ましくは $-70^{\circ}C \sim 0^{\circ}C$ である。

反応溶媒としては、エーテル系溶媒が使用でき、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル等が好ましい。

工程 18

本工程は、式 (W) で示される化合物から式 (X) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

【化 4 2】



工程 19

本工程は、式 (Y) で示される化合物から式 (Z) で示される化合物を製造する工程である。

本工程は、式 (Y) で示される化合物を酢酸溶媒中、酢酸ナトリウム等の存在下で、臭素等と反応させることにより行うことができる。

工程 20

本工程は、式 (Z) で示される化合物から式 (AA) で示される化合物を製造する工程である。一酸化炭素導入反応を用いることができる。

本工程は、式 (Z) で示される化合物をジメチルスルホキシド等の溶媒中、酢酸パラジウム (II)、1, 3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン、トリエチルアミン、および水の存在下、一酸化炭素と反応させることにより行うことができる。

工程 21

本工程は、式 (AA) で示される化合物から式 (AB) で示される化合物を製造する工程である。クルチウス転移反応を用いることができる。

本工程は、式 (AA) で示される化合物をジメチルホルムアミド等の溶媒中、ジフェニルリン酸アジドおよびトリエチルアミンで処理することにより行うことができる。

工程 22

本工程は、式 (AB) で示される化合物から式 (AC) で示される化合物を製造する工程である。通常用いられる N-アルキル化、N-アシル化、N-スルホニル化等を用いることができる。

工程 23

本工程は、式 (AC) で示される化合物から式 (AD) で示される化合物を製造する工程である。工程 1 と同様に行うことができる。

次に本発明化合物の使用方法について説明する。

本発明化合物は、例えば抗ウイルス薬等の医薬として有用である。本発明化合物は、ウイルスのインテグラーゼに対して顕著な阻害作用を有する。よって本発明化合物は、動物細胞内で感染時に少なくともインテグラーゼを産出して増殖す

るウイルスに起因する各種疾患に対して、予防又は治療効果が期待でき、例えば、レトロウイルス（例、HIV-1、HIV-2、HTLV-1、SIV、FIV等）に対するインテグラーゼ阻害剤として有用であり、抗HIV薬等として有用である。

また、本発明化合物は、逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤等の異なる作用メカニズムを有する抗HIV薬と組み合わせて併用療法に用いることもできる。特に現在、抗インテグラーゼ阻害剤は上市されておらず、本発明化合物と逆転写酵素阻害剤および／又はプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせ併用療法に用いることは有用である。

さらに、上記の使用としては、抗HIV用合剤としてのみならず、カクテル療法等のように、他の抗HIV薬の抗HIV活性を上昇させるような併用剤としての使用も含まれる。

また、本発明化合物は、遺伝子治療の分野において、HIVやMLVをもとにしたレトロウイルスベクターを用いる際に、目的の組織以外にレトロウイルスベクターの感染が広がるのを防止するために使用することができる。特に、試験管内で細胞等にベクターを感染しておいてから体内にもどすような場合に、本発明化合物を事前に投与しておく、体内での余計な感染を防ぐことができる。

本発明化合物は、経口的又は非経口的に投与することができる。経口投与による場合、本発明化合物は通常の製剤、例えば、錠剤、散剤、顆粒剤、カプセル剤等の固形剤；水剤；油性懸濁剤；又はシロップ剤もしくはエリキシル剤等の液剤のいずれかの剤形としても用いることができる。非経口投与による場合、本発明化合物は、水性又は油性懸濁注射剤、点鼻液として用いることができる。その調製に際しては、慣用の賦形剤、結合剤、滑沢剤、水性溶剤、油性溶剤、乳化剤、懸濁化剤、保存剤、安定剤等を任意に用いることができる。なお、抗HIV薬としては、特に経口剤が好ましい。

本発明の製剤は、治療有効量の本発明化合物を製薬上許容される担体又は希釈剤とともに組み合わせる（例えば混合する）ことによって製造される。本発明化合物の製剤は、周知の、容易に入手できる成分を用いて既知の方法により製造される。

本発明化合物の医薬組成物を製造する際、活性成分は担体と混合されるか又は

担体で希釈されるか、カプセル、サッシュー、紙、あるいは他の容器の形態をしている担体中に入れられる。担体が希釈剤として働く時、担体は媒体として働く固体、半固体、又は液体の材料であり、それらは錠剤、丸剤、粉末剤、口中剤、エリキシル剤、懸濁剤、エマルジョン剤、溶液剤、シロップ剤、エアロゾル剤（液体媒質中の固体）、軟膏にすることができ、例えば、10%までの活性化化合物を含む。本発明化合物は投与に先立ち、製剤化するのが好ましい。

当業者には公知の適当な担体はいずれもこの製剤のために使用できる。このような製剤では担体は、固体、液体、又は固体と液体の混合物である。例えば、静脈注射のために本発明化合物を 2 mg/ml の濃度になるよう、4%デキストロス/0.5%クエン酸ナトリウム水溶液中に溶解する。固形の製剤は粉末、錠剤およびカプセルを包含する。固形担体は、香料、滑沢剤、溶解剤、懸濁剤、結合剤、錠剤崩壊剤、カプセル剤にする材料としても役立つ1又はそれ以上の物質である。経口投与のための錠剤は、トウモロコシデンプン、アルギン酸などの崩壊剤、および/又はゼラチン、アカシアなどの結合剤、およびステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、滑石などの滑沢剤とともに炭酸カルシウム、炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウムなどの適当な賦形剤を含む。

粉末剤では担体は細かく粉碎された活性成分と混合された、細かく粉碎された固体である。錠剤では活性成分は、適当な比率で、必要な結合性を持った担体と混合されており、所望の形と大きさに固められている。粉末剤および錠剤は約1〜約99重量%の本発明の新規化合物である活性成分を含んでいる。適当な固形担体は、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、滑石、砂糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガカントゴム、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバターである。

液体製剤は懸濁剤、エマルジョン剤、シロップ剤、およびエリキシル剤を含む。活性成分は、滅菌水、滅菌有機溶媒、又は両者の混合物などの製薬上許容し得る担体中に溶解又は懸濁することができる。活性成分はしばしば適切な有機溶媒、例えばプロピレングリコール水溶液中に溶解することができる。水性デンプン、ナトリウムカルボキシメチルセルロース溶液、又は適切な油中に細かく砕いた

活性成分を散布することによってその他の組成物を製造することもできる。

本発明化合物の投与量は、投与方法、患者の年齢、体重、状態および疾患の種類によっても異なるが、通常、経口投与の場合、成人1日あたり約0.05mg～3000mg、好ましくは、約0.1mg～1000mgを、要すれば分割して投与すればよい。また、非経口投与の場合、成人1日あたり約0.01mg～1000mg、好ましくは、約0.05mg～500mgを投与する。

【0007】

【実施例】

以下に本発明の実施例を示す。反応は通常、窒素気流中で行い、また反応溶媒には、モレキュラーシーブス等で乾燥したものを用いた。抽出液の乾燥は、硫酸ナトリウム又は硫酸マグネシウム等で行なった。

(試薬)

n-ブチルリチウム=1.5mol/lヘキサン溶液

水素化ナトリウム=60%オイルサスペンション

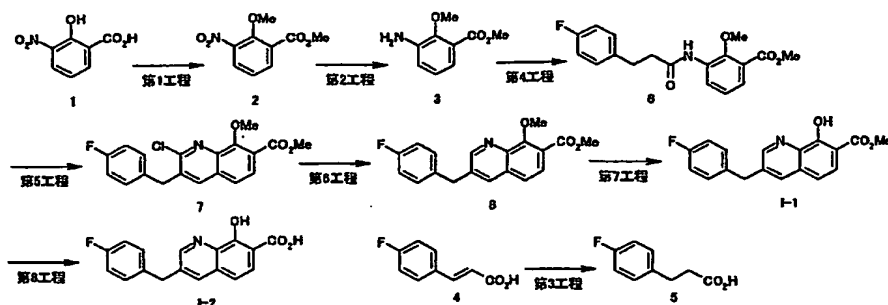
(略号)

Et=エチル; MeOH=メタノール; EtOH=エタノール; DMF=N,N-ジメチルホルムアミド; THF=テトラヒドロフラン; DMSO=ジメチルスルホキシド; HOBt=1-ヒドロキシベンゾトリアゾール; WSCD=1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩

【0008】

参考例 1

【化 4 3】



第1工程

化合物1の3-ニトロサリチル酸(51 g, 279 mmol)のDMF (250 ml)溶液に炭酸カリウム(77 g)を加え、水浴(25℃)で冷却しながら硫酸ジメチル(58 ml)を滴下した。反応液を室温下終夜攪拌した後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、飽和食塩水洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって化合物2の粗生成物(56.3 g)を無色結晶として得た。

第2工程

化合物2の粗生成物(56.3 g)をエタノール(200 ml)-ジオキサン(200 ml)-水(40 ml)の混合溶媒に溶解し、10% パラジウム-炭素(2.82 g)の水(20 ml)懸濁液を加え、1気圧の水素雰囲気下5.5時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、溶媒を減圧下留去した。残渣に水(300 ml)を加え、エーテルで2回抽出した。抽出液を水洗、飽和食塩水洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって化合物3の粗生成物(48.4 g, 266 mmol)を油状物質として得た。

第3工程

化合物4の4-フルオロシンナミン酸(50 g, 300 mmol)のDMF (500 ml)溶液に氷冷下10%パラジウム-炭素(10 wt%)を加え、1気圧の水素雰囲気下6.5時間攪拌した。

反応液をセライトで濾過後、DMFを減圧下留去した。残渣に酢酸エチル(300 ml)を加え、もう一度セライト濾過し、濾液を減圧下留去することによって化合物5の粗生成物(61.8 g)を無色結晶として得た。

第4工程

化合物5 (47.0 g, 279 mmol) の塩化メチレン(350 ml)溶液に、室温下、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (69.2 g, 360 mmol) および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール (4.07 g, 31 mmol) を加え60分間撹拌した。化合物3の粗生成物 (48.4 g, 266 mmol) の塩化メチレン(30 ml)溶液を滴下し、室温で2時間撹拌した。氷水を加え撹拌後、塩化メチレン層を分離し、水層を塩化メチレンで抽出した。塩化メチレン層を合わせ、1N 塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄することによって化合物6 (78.5 g, 237.0mmol) を無色結晶として、化合物1から89.1%の収率で得た。

融点: 90 - 92 °C

第5工程

オキシ塩化リン(31 g, 200 mmol)に氷冷下DMF(2.74 g, 37.5 mmol)を滴下し、30分間撹拌した。化合物6 (78.0 g, 235 mmol) を結晶のまま加え、室温まで昇温後30分間撹拌した。反応液を75°Cで18時間撹拌した後、オキシ塩化リンを減圧留去し、氷水(50 ml)を加えた。生成したアメ状物を酢酸エチルで抽出し、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶を冷酢酸エチルで洗浄することによって、化合物7 (24.2 g, 67.3 mmol)を無色結晶として28.5%の収率で得た。

融点: 126 - 127 °C

第6工程

化合物7 (23.9 g, 66.4 mmol)の酢酸エチル(200 ml)-エタノール(400 ml)溶液に

氷冷下5% パラジウム-炭素(10 wt%)、次いでトリエチルアミン(12.3 g, 122 mmol)を加えた。室温まで昇温し、1気圧の水素雰囲気下2時間攪拌した。反応液をセライト濾過し、濾液を減圧濃縮した後、酢酸エチル(250 ml)と水(150 ml)を加え、分液した。水層を酢酸エチルにて抽出し、有機層を合わせて飽和食塩水で洗浄、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物8(19.3 g, 59.3 mmol)を無色結晶として89.2%の収率で得た。

融点: 60 - 60.5 °C

第7工程

化合物I-1

よう化ナトリウム(276 mg, 1.84 mmol)のアセトニトリル(5 ml)溶液に氷冷下、塩化トリメチルシラン(234 μ l, 1.84 mmol)を加えて、室温下10分間攪拌した。再び氷冷却し、化合物8 (120 mg, 0.369 mmol)のアセトニトリル(1.5ml)懸濁液を加え、3.5時間還流した。室温まで冷却し、10%亜硫酸水素ナトリウム溶液(13 ml)を加えた。析出した結晶を濾取し、水洗し、70°Cで乾燥することにより、標題化合物I-1(100 mg, 0.321mmol)を無色結晶として87%の収率で得た。これを80%メタノール水から再結晶することによって、標題化合物I-1を無色結晶として52 mg得た。

融点: 147.5-148.5 °C 再結晶溶媒: 80%メタノール水

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.34-7.39 (3H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.87 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.28 (1H, brs).

元素分析: $C_{18}H_{14}FN_3$ として

計算値 (%): C, 69.45; H, 4.53; F, 6.10; N, 4.50.

分析値 (%): C, 69.43; H, 4.32; F, 5.90; N, 4.43.

第8工程

化合物I-2

化合物I-1(129 mg, 0.414 mmol)の1,4-ジオキサン(9 ml)溶液に、室温下1N水酸

化リチウム(6 ml)を加え、3時間還流した。室温まで冷却し、1N塩酸(9 ml)を加えた。析出した結晶を濾取し、水洗し、70℃で乾燥することにより、標題化合物 I-2(122 mg, 0.410mmol) を黄色結晶として99%の収率で得た。これをメタノールから再結晶することによって、標題化合物I-2を黄色結晶として96mg得た。

融点: 236-237 °C 再結晶溶媒: メタノール

NMR (DMSO-d₆) δ: 4.22 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.27 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.36-7.41 (2H, m), 7.86 (1H, d, J=8.7 Hz), 8.31 (1H, brs), 8.86 (1H, brs).

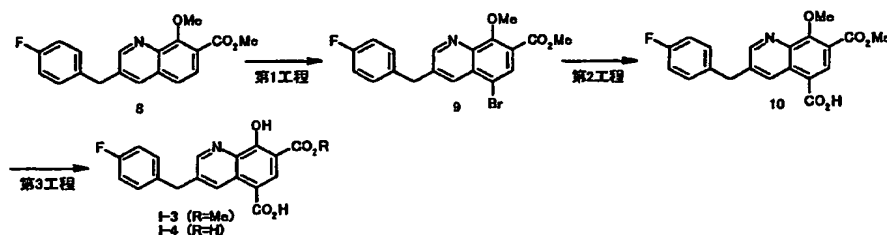
元素分析: C₁₇H₁₂FN₃O₃として

計算値 (%): C, 68.68; H, 4.07; F, 6.39; N, 4.71.

分析値 (%): C, 68.54; H, 4.08; F, 6.25; N, 4.68.

実施例 1

【化 4 4】



第1工程

参考例1の第6工程より得られた化合物8 (32.3 g, 99.2 mmol)を酢酸(400 ml)に溶解し、酢酸ナトリウム(10.4 g, 127 mmol)を加えた後、臭素 (5.62 ml, 109 mmol)の酢酸(10 ml)溶液を15分間で滴下した。室温下1時間40分攪拌した後、同様に酢酸ナトリウム(10.4 g, 127 mmol)、臭素(5.62 ml, 109 mmol)の酢酸(10 ml)溶液を加えた。更に1時間30分攪拌した後、酢酸ナトリウム(20.4 g, 249 mmol)を加え氷冷下攪拌した。反応液に10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液(260 ml)および水(250 ml)を加え、同温にて30分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、水洗した。得た結晶を酢酸エチル(600 ml)に溶解し、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液

、炭酸水素ナトリウム水溶液および水で洗浄の後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた結晶性残渣をアセトン-ヘキサンから再結晶することによって、化合物9 (37.4 g, 92.5mmol) を淡黄色結晶として93.2%の収率で得た。

融点: 110 - 111 °C

第2工程

化合物9 (3.05 g, 7.55 mmol)、酢酸パラジウム(II) (339 mg, 1.51 mmol) および1,3-ビス (ジフェニルホスフィノ) プロパン (781 mg, 1.89 mmol) のジメチルスルホキシド (60 ml) 懸濁液に室温でトリエチルアミン (10.5 ml, 75.3 mmol)、水 (15 ml) を順次加え、室温で30分間攪拌した後、1気圧の一酸化炭素雰囲気下、室温で1時間、70°Cで2時間攪拌した。反応液を酢酸エチル (120 ml) および水 (120 ml) で希釈した後、セライトでろ過し、残渣を酢酸エチル (60 ml) および水 (60 ml) で洗浄した。濾液から酢酸エチルを減圧下留去して得られた残渣に10%クエン酸水溶液 (60 ml) を加えた。析出した結晶を濾取し、水で洗浄した後、酢酸エチル-メタノール (1:1 v/v) で再結晶を行い、化合物10 (2.16 g, 58.5mmol) を淡褐色結晶として78%の収率で得た。

第3工程

化合物I-3

化合物10 (150 mg, 0.406 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、氷冷下、塩化アルミニウム (271 mg, 2.03 mmol) を加えた。反応液を室温まで昇温し、1.5時間攪拌した。反応液に1N塩酸 (10 ml) を加え、分液し、得られた水層をクロロホルムで洗浄した。その水層から析出した結晶を濾取し、水洗し、70°Cで乾燥することにより、標題化合物I-3 (71 mg, 0.20mmol) を無色結晶として49%の収率で得た。これをメタノールから再結晶することによって、標題化合物I-3を無色結晶として59mg得た。

融点: 237-239 °C 再結晶溶媒: メタノール

NMR (DMSO-d₆) δ : 3.92 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.

38 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.25 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 12.76 (1H, brs).

元素分析: $C_{19}H_{14}FN_5$ として

計算値 (%): C, 64.23; H, 3.97; F, 5.35; N, 3.94.

分析値 (%): C, 63.83; H, 3.85; F, 5.27; N, 3.90.

化合物I-4

化合物10(150 mg, 0.406 mmol)の塩化メチレン(30 ml)溶液に、氷冷下、三臭化ほう素の1 M塩化メチレン溶液(4 ml, 4.0 mmol)を加えた。反応液を室温まで昇温し、2日間攪拌した。反応液に水を加え、室温で30分間攪拌した。析出した結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄した。これをメタノールから再結晶することによって、標題化合物I-4(38 mg, 0.11 mmol)を黄色結晶として26%の収率で得た。

融点: 279-282 °C 再結晶溶媒: メタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.34 (2H, s), 7.15-7.21 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 8.76 (1H, s), 8.89 (1H, brs), 9.76 (1H, brs), 12.77 (1H, brs).

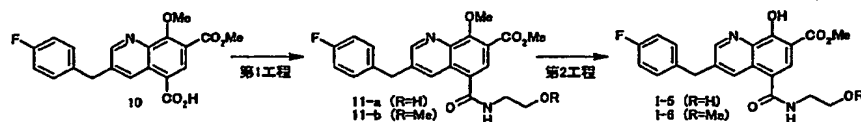
元素分析: $C_{18}H_{12}FN_5$ MeOHとして

計算値 (%): C, 61.13; H, 4.32; F, 5.09; N, 3.75.

分析値 (%): C, 60.45; H, 4.33; F, 4.87; N, 3.78.

実施例 2

【化 4 5】



第1工程

実施例 1 の第2工程より得られた化合物10 (400 mg, 1.08 mmol) および1-ヒド

ロキシベンゾトリアゾール (15 mg, 0.11 mmol) のDMF (2 ml) 懸濁液に、室温下、2-アミノエタノール (79 μ l, 1.3 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩 (228 mg, 1.19 mmol) を順次加え、1時間攪拌した後、室温で13時間静置した。反応液に室温下、水 (10 ml) を滴下した。析出した結晶を濾取した後、水洗し、70℃で乾燥することにより、化合物11-a (419 mg, 1.02 mmol) を無色結晶として94%の収率で得た。

また、これに準じて反応および晶析を行い、化合物10 (900 mg, 2.44 mmol) から、化合物11-b (952 mg, 2.23 mmol) を無色結晶として92%の収率で得た。

第2工程

化合物I-5

化合物11-a (200 mg, 0.486 mmol) の塩化メチレン (10 ml) 溶液に、氷冷下、塩化アルミニウム (324 mg, 2.43 mmol) を加えた。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に水 (30 ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を1N塩酸、10%炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、標題化合物I-5の粗結晶 (57 mg) を得た。これをアセトン-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物I-5 (31 mg, 0.078 mmol) を無色結晶として16%の収率で得た。

融点: 207-208 °C 再結晶溶媒: アセトン-エチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 3.67-3.72 (2H, m), 3.89-3.92 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.53 (1H, brs), 6.97-7.03 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.82 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.81 (1H, brs).

元素分析: C₂₁H₁₉FN₂O₅として

計算値 (%): C, 63.31; H, 4.81; F, 4.77; N, 7.03.

分析値 (%): C, 62.96; H, 4.75; F, 4.61; N, 6.87.

化合物I-6

化合物11-b (200 mg, 0.469 mmol) を用い、化合物I-5の合成法に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-6の粗結晶 (100 mg) を得た。これを

酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物I-6(60 mg, 0.15 mmol)を淡黄緑色結晶として31%の収率で得た。

融点: 152-154 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 3.41 (3H, s), 3.60-3.63 (2H, m), 3.68-3.72 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.40 (1H, brs), 6.97-7.02 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.69 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.88 (1H, brs).

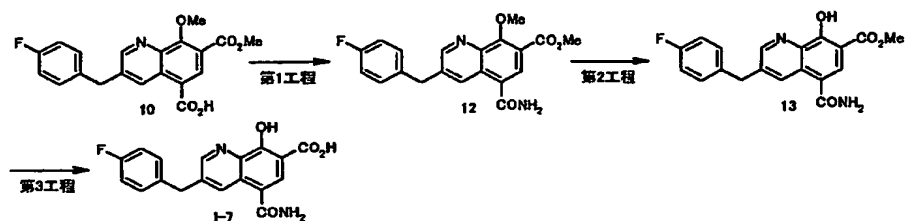
元素分析: C₂₂H₂₁FN₂O₅ 0.1HClとして

計算値 (%): C, 63.51; H, 5.11; Cl, 0.85; F, 4.57; N, 6.73.

分析値 (%): C, 61.58; H, 4.99; Cl, 0.69; F, 4.33; N, 6.60.

実施例 3

【化 4 6】



第1工程

実施例 1 の第2工程より得られた化合物10 (735 mg, 1.99 mmol)を用い、実施例 2 の第1工程に準じて反応を行うことにより、化合物12の粗結晶を得た。これを酢酸エチルから再結晶することによって、化合物12(491 mg, 1.33 mmol)を無色結晶として67%の収率で得た。

第2工程

化合物12 (1.00 g, 2.72 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応および晶析を行うことにより、化合物13の粗結晶を得た。これを90%メタノール水から再結晶することによって、化合物13 (724 mg, 2.04 mmol)を無色結晶として75%

の収率で得た。

第3工程

化合物I-7

化合物13 (231 mg, 0.652 mmol) を用い、参考例1の第8工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-7の粗結晶を得た。これをメタノールから再結晶することによって、標題化合物I-7(138 mg, 0.406 mmol)を黄色結晶として62%の収率で得た。

融点: 265-266 °C 再結晶溶媒: メタノール

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.28 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33 (1H, brs), 7.34-7.39 (2H, m), 8.05 (1H, brs), 8.28 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.23 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

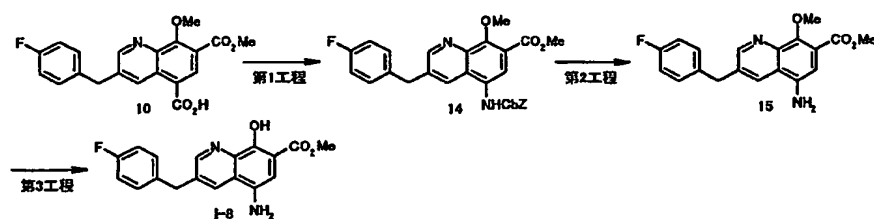
元素分析: $C_{18}H_{13}FN_2O_4$ として

計算値 (%): C, 63.53; H, 3.85; F, 8.23; N, 5.58.

分析値 (%): C, 61.64; H, 3.86; F, 8.00; N, 5.30.

実施例 4

【化 4 7】



第1工程

実施例 1 の第2工程より得られた化合物10 (7.500 g, 20.31 mmol) のDMF (140 ml) 溶液に、室温下、ジフェニルりん酸アジド (7.27 g, 26.4 mmol) のDMF (5 ml) 溶液、およびトリエチルアミン (7.93 ml, 56.9 mmol) のDMF (5 ml) 溶液を順次滴下して加えた後、室温で45分間攪拌した。反応液にベンジルアルコール

(60 ml)を加え、100℃の油浴中で45分間攪拌した。反応液を室温まで冷却した後、水(600 ml)へ注入した。室温で1時間攪拌した後、析出した結晶を濾取し、水およびジイソプロピルエーテルで洗浄し、70℃で乾燥することにより、化合物14 (7.694 g, 16.22 mmol) を無色結晶として収率79.8%で得た。

第2工程

酢酸エチル(50 ml)に、氷冷下、10% パラジウム-炭素(385 mg, 5wt%)および化合物14 (7.694 g, 16.22 mmol)の酢酸エチル(100 ml)懸濁液を加えた。室温まで昇温した後、99.5%エタノール(150 ml)を加え、1気圧の水素雰囲気下2時間攪拌した。反応液をセライトで濾過後、溶媒を減圧下留去することにより、化合物15の粗生成物 (5.695 g) を黄色油状物として得た。

第3工程

化合物I-8

化合物15 (100 mg, 0.295 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-8の粗結晶を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物I-8(44 mg, 0.13 mmol) を淡褐色結晶として46%の収率で得た。

融点: 114-115 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (CDCl₃) δ: 3.71 (2H, brs), 4.00 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.99-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.27 (1H, brs).

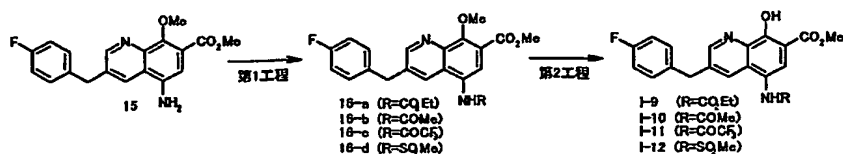
元素分析: C₁₈H₁₅FN₂O₃ 0.1HClとして

計算値 (%): C, 65.52; H, 4.61; Cl, 1.07; F, 5.76; N, 8.49.

分析値 (%): C, 62.75; H, 4.34; Cl, 1.36; F, 5.20; N, 8.40.

実施例 5

【化 48】



第1工程

実施例4の第2工程より得られた化合物15 (196 mg, 0.576 mmol)のピリジン (5 ml) 懸濁液に、氷冷下、クロロ炭酸エチル(165 μ l, 1.73 mmol)を加え、そのまま1.5時間攪拌した。反応液に0.25N塩酸 (20 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を0.25N塩酸、10%炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で2回ずつ洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去することによって、化合物16-aの粗結晶 (234 mg)を得た。これをジイソプロピルエーテルから再結晶することによって、化合物16-a (179 mg, 0.434 mmol)を無色結晶として74%の収率で得た。

また、これに準じて反応および晶析を行い、化合物16-b~16-dを得た。化合物15 (205 mg, 0.602 mmol)から、化合物16-b (196 mg, 0.513 mmol)を無色結晶として収率85%で得た。化合物15 (200 mg, 0.588 mmol)から、化合物16-c (178 mg, 0.408 mmol)を淡桃色結晶として収率85%で得た。化合物15 (189 mg, 0.555 mmol)から、化合物16-d (176 mg, 0.421 mmol)を淡橙色結晶として収率76%で得た。

第2工程

化合物I-9

化合物16-a (150 mg, 0.364 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-9の粗結晶(76 mg)を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v)で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を1N塩酸および水で2回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリ

ウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物I-9 (18 mg, 0.045 mmol) を無色結晶として12%の収率で得た。

融点: 205-206 °C 再結晶溶媒: クロロホルム-エチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.73 (3H, brs), 3.92 (3H, s), 4.12 (2H, brq, $J=6.7$ Hz), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 8.21 (1H, brs), 8.88 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.39 (1H, brs), 11.14 (1H, brs).

化合物I-10

化合物16-b (150 mg, 0.392 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-10の粗結晶(71 mg)を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を1N塩酸および水で2回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物I-10 (49 mg, 0.13 mmol) を無色結晶として34%の収率で得た。

融点: 243-245 °C 再結晶溶媒: クロロホルム-エチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.13 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.22 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.86 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.83 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

元素分析: $C_{20}H_{17}FN_2O_4$ として

計算値 (%): C, 65.21; H, 4.65; F, 5.16; N, 7.60.

分析値 (%): C, 64.93; H, 4.66; F, 5.01; N, 7.43.

化合物I-11

化合物16-c (175 mg, 0.401 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物I-11の粗生成物を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物I-11 (94 mg, 0.22 mmol) を

淡褐色結晶として55%の収率で得た。

融点: 191-192 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.96 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.93 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.33 (1H, brs).

元素分析: $C_{20}H_{14}F_4N_2O_4$ として

計算値 (%): C, 56.88; H, 3.34; F, 17.99; N, 6.63.

分析値 (%): C, 56.88; H, 3.34; F, 17.39; N, 6.33.

化合物I-12

化合物16-d (169 mg, 0.404 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物I-12の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を1N塩酸および水で2回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物I-12 (82 mg, 0.20 mmol) を肌色結晶として50%の収率で得た。

融点: 189.5-190.5 °C 再結晶溶媒: クロロホルム-エチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.12-7.17 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.89 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.57 (1H, brs), 11.16 (1H, brs).

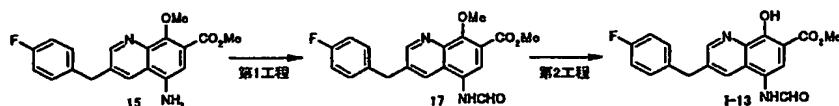
元素分析: $C_{19}H_{17}FN_2O_5S$ として

計算値 (%): C, 56.43; H, 4.24; F, 4.70; N, 6.93; S, 7.93.

分析値 (%): C, 55.48; H, 4.19; F, 4.52; N, 6.53; S, 7.74.

実施例 6

【化 49】



第1工程

98% ぎ酸 (3.75 g, 79.8 mmol) と無水酢酸 (8.5 g, 83.3 mmol) を混合し、50℃で1時間攪拌し、室温まで冷却した。次に、この溶液のうち2 ml をフラスコにとり、実施例 4 の第2工程より得られた化合物 15 (209 mg, 0.614 mmol) を加え、室温で1.5時間攪拌した。この反応液を氷冷却し、10%炭酸水素ナトリウム溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (1:2 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、化合物 17 (159 mg, 0.432 mmol) を無色結晶として70%の収率で得た。

第2工程

化合物 I-13

化合物 17 (140 mg, 0.380 mmol) を用い、参考例 1 の第7工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物 I-13 の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を1N塩酸および水で2回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物 I-13 (61 mg, 0.17 mmol) を無色結晶として61%の収率で得た。

融点: 217-219℃ 再結晶溶媒: クロロホルム-エチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.32 (1H, brs), 8.42 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 11.21 (1H, brs).

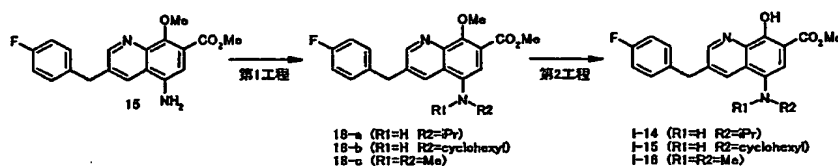
元素分析: $C_{19}H_{15}FN_2O_4$ として

計算値 (%): C, 64.40; H, 4.27; F, 5.36; N, 7.91.

分析値 (%): C, 64.18; H, 4.41; F, 4.95; N, 7.46.

実施例 7

【化50】



第1工程

実施例 4 の第2工程より得られた化合物15 (273 mg, 0.803 mmol) の塩化メチレン(10 ml)溶液に、氷冷下、アセトン(71 μ l, 1.9 mmol)、トリアセトキシ水素化ほう素ナトリウム (255 mg, 1.20 mmol) および酢酸 (138 μ l, 2.41 mmol) を加え、室温まで昇温し、1.5時間攪拌した。さらに、アセトン(71 μ l, 1.9 mmol)を加えた後、室温で3時間攪拌し、そのまま15時間静置した。反応液に酢酸エチルを加え、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物18-a (181 mg, 0.473 mmol) を黄色油状物として59%の収率で得た。

また、これに準じて反応およびカラムクロマト精製を行い、化合物18-b、18-cを得た。化合物15 (395 mg, 1.16 mmol)から、化合物18-b (277 mg, 0.656 mmol) を黄緑色結晶として収率57%で得た。化合物15 (199 mg, 0.585 mmol)から、化合物18-c (212 mg, 0.575 mmol) を黄色油状物として収率98%で得た。

第2工程

化合物I-14

化合物18-a (175 mg, 0.458 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物I-14の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を1N塩酸および水で2回ずつ洗浄し、さらに、10%炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で2回ずつ洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテル-ジイソプロピルエーテルで再結晶することによって、標題化合物I-14 (32 mg, 0.087 mmol) を黄色結晶として19%の収率で得た。

融点: 121-122 °C 再結晶溶媒: エチルエーテル-ジイソプロピルエーテル
NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (6H, d, J=6.3 Hz), 3.69 (1H, septet, J=6.3 Hz), 4.01 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.83 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.26 (1H, s).

元素分析: C₂₁H₂₁FN₂O₃として

計算値 (%): C, 68.47; H, 5.75; F, 5.16; N, 7.60.

分析値 (%): C, 67.99; H, 5.69; F, 4.95; N, 7.50.

化合物I-15

化合物18-b (410 mg, 0.970 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物I-15の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、酢酸エチルで溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣を、33%アセトニトリル水で再結晶することによって、標題化合物I-15 (82.5 mg, 0.202 mmol) を黄色結晶として21%の収率で得た。

融点: 75.5-77.5 °C 再結晶溶媒: 33%アセトニトリル水

NMR (CDCl₃) δ : 1.23-1.82 (8H, m), 2.08-2.12 (2H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.90 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.83 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.24 (1H, s).

元素分析: C₂₄H₂₅FN₂O₃として

計算値 (%): C, 70.57; H, 6.17; F, 4.65; N, 6.87.

分析値 (%) : C, 67.56; H, 6.33; F, 4.18; N, 6.21.

化合物I-16

化合物18-c (209 mg, 0.567 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物I-16の粗生成物を得た。これをシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付し、クロロホルム-メタノール-水 (32:6:0.5 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮した。この残渣をクロロホルムに溶解し、その溶液を1N塩酸および水で2回ずつ洗浄し、さらに、10%炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で2回ずつ洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加えて再結晶することによって、標題化合物I-16 (77 mg, 0.22 mmol) を褐色結晶として38%の収率で得た。

融点 : 62-63 °C 再結晶溶媒 : クロロホルム-ジイソプロピルエーテル

NMR (CDCl₃) δ : 2.76 (6H, s), 4.02 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.43 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.83 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.55 (1H, brs).

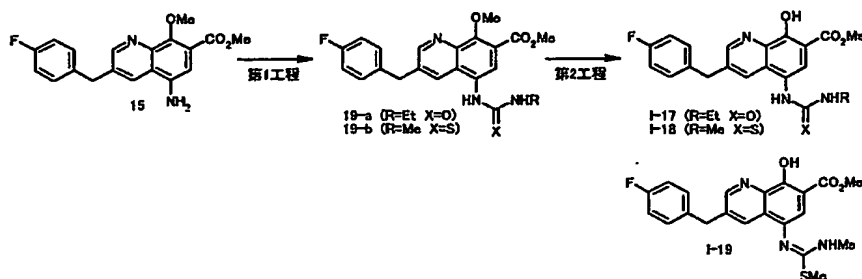
元素分析 : C₂₀H₁₉FN₂O₃として

計算値 (%) : C, 67.79; H, 5.40; F, 5.36; N, 7.90.

分析値 (%) : C, 64.37; H, 5.56; F, 4.93; N, 7.41.

実施例 8

【化51】



第1工程

実施例4の第2工程より得られた化合物15 (230 mg, 0.676 mmol) のテトラヒドロフラン(6 ml)溶液に、氷冷下、イソシアン酸エチル(161 μ l, 2.03 mmol) およびビス(トリ-n-ブチルすず)オキシド(2滴)を加え、室温まで昇温し、2.5時間攪拌した。さらに、イソシアン酸エチル(161 μ l, 2.03 mmol)を加えた後、室温で2時間攪拌し、そのまま12時間静置した。反応溶媒を減圧下濃縮し、エチルエーテルを加えて再結晶することによって、化合物19-a (185 mg, 0.450 mmol) を無色結晶として67%の収率で得た。

また、これに準じて反応および晶析を行い、化合物15 (240 mg, 0.705 mmol) から、化合物19-b (209 mg, 0.505 mmol) を無色結晶として収率72%で得た。

第2工程

化合物I-17

化合物19-a(185 mg, 0.450 mmol)の塩化メチレン(12 ml)溶液に、氷冷下、塩化アルミニウム(300 mg, 2.25 mmol)を加えた。反応液を室温まで昇温し、1時間攪拌した。反応液に10%クエン酸水溶液(12 ml) および酢酸エチル(36 ml)を加え、析出した結晶を濾取した。この結晶をクロロホルムに溶解し、その溶液を10%クエン酸水溶液および飽和食塩水で2回ずつ洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧下濃縮し、酢酸エチルを加えて再結晶することによって、標題化合物I-17 (62 mg, 0.16 mmol) を淡黄色結晶として35%の収率で得た。

融点: 280-282 $^{\circ}$ C 再結晶溶媒: クロロホルム-酢酸エチル

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.06 (3H, t, J=7.2 Hz), 3.07-3.16 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.31 (1H, t, J=5.4 Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.26 (1H, s), 8.85 (1H, d, J=1.8 Hz), 10.96 (1H, brs).

元素分析: $C_{21}H_{20}FN_3O_4$ として

計算値 (%): C, 63.47; H, 5.07; F, 4.78; N, 10.57.

分析値 (%): C, 62.71; H, 5.01; F, 4.64; N, 10.27.

化合物I-18

化合物19-b (91 mg, 0.22 mmol)を用い、化合物I-17の合成法に準じて反応および後処理を行うことにより、標題化合物I-18の粗生成物を得た。これを酢酸エチルから再結晶することによって、標題化合物I-18 (12 mg, 0.030 mmol) を淡黄色結晶として14%の収率で得た。

融点: 189-191 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル

NMR (CDCl₃) δ : 3.06 (3H, d, J=4.5 Hz), 4.04 (3H, s), 4.15 (2H, s), 5.70 (1H, m), 6.97-7.04 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.96 (1H, brs).

化合物I-19

化合物19-b (206 mg, 0.498 mmol)を用い、参考例1の第7工程に準じて反応を行うことにより、標題化合物I-19の粗結晶(158mg)を得た。これを酢酸エチルから再結晶することによって、標題化合物I-19 (97 mg, 0.24 mmol) を黄色結晶として49%の収率で得た。

融点: 198.5-199.5 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル

NMR (CDCl₃) δ : 2.27 (3H, brs), 2.99 (3H, brs), 3.99 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.61 (1H, brs), 6.96-7.03 (2H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.80 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.53 (1H, brs).

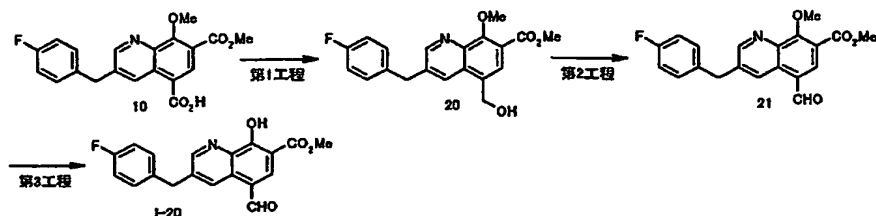
元素分析: C₂₁H₂₀FN₃O₃Sとして

計算値 (%): C, 61.00; H, 4.88; F, 4.59; N, 10.16; S, 7.75.

分析値 (%): C, 60.84; H, 4.76; F, 4.45; N, 9.88; S, 7.55.

実施例 9

【化52】



第1工程

実施例1の第2工程より得られた化合物10 (450 mg, 1.22 mmol) のテトラヒドロフラン(15 ml)溶液に、室温下、1,1'-カルボニルジイミダゾール(296 mg, 1.83 mmol) のテトラヒドロフラン(3 ml)溶液を加え、5分間還流した。次いで、反応液を室温まで冷却し、水素化ほう素ナトリウム(47 mg, 1.2 mmol) の水(3.6 ml)溶液を加えた後、室温で10分間攪拌した。反応液に10%炭酸水素ナトリウム溶液(18 ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。この抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (1:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物20 (342 mg, 0.962 mmol) を無色油状物として79%の収率で得た。

第2工程

化合物20 (342 mg, 0.962 mmol) のクロロホルム(20 ml)溶液に、室温下、酸化マンガン(IV) (1.25 g, 14.4 mmol)を加え、22時間還流した。室温まで冷却し、反応液をセライトで濾過後、減圧下留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (2:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮することにより、化合物21 (149 mg, 0.422 mmol) を無色結晶として44%の収率で得た。

第3工程

化合物I-20

化合物21 (213 mg, 0.603 mmol)および、よう化ナトリウム(723 mg, 4.82 mmol)のアセトニトリル(10 ml)懸濁液に氷冷下、塩化トリメチルシラン(612 μ l, 4.82 mmol) のアセトニトリル(2.5 ml)溶液を加えて、そのまま15分間攪拌した。次いで、炭酸水素ナトリウム(405 mg, 4.82 mmol)のアセトニトリル(2.5ml)懸濁液を加え、室温まで昇温しながら15分間攪拌した。さらに1時間還流した。室温まで冷却し、10%亜硫酸水素ナトリウム溶液(30 ml)を加えた。析出した結晶を濾取し、水洗し、70℃で乾燥することにより、標題化合物I-20を黄色結晶として112 mg得た。これをメタノール-酢酸エチルから再結晶することによって、標題化合物I-20 (54.5 mg, 0.161 mmol)を淡黄色結晶として27%の収率で得た。

融点: 301-302 °C 再結晶溶媒: メタノール-酢酸エチル

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.70 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 8.21 (1H, brs), 8.43 (1H, brs), 9.36 (1H, brs), 9.57 (1H, brs).

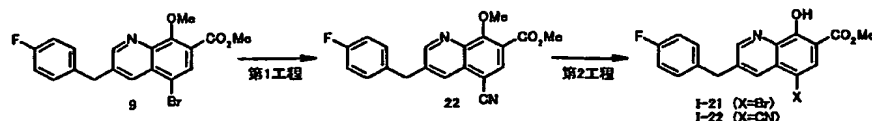
元素分析: $C_{19}H_{14}FNO_4$ として

計算値 (%): C, 67.25; H, 4.16; F, 5.60; N, 4.13.

分析値 (%): C, 61.23; H, 3.57; F, 5.00; N, 3.94.

実施例 10

【化53】



第1工程

実施例1の第1工程より得られた化合物9 (800 mg, 1.98 mmol)、シアン化銅(709 mg, 7.92 mmol)、テトラエチルアンモニウムシアニド(310 mg, 1.98 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(72.5 mg, 0.079 mmol)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン(176 mg, 0.317 mmol)のジオキサン(10 ml)溶液を1.5時間還流した。トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム(7

2.5 mg, 0.079 mmol)、1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (176 mg, 0.317 mg) を追加し、さらに4時間還流した。反応液を室温まで冷却し、酢酸エチル (80 ml) を加え、20分間攪拌した。反応液をセライトで濾過し、濾液を10%炭酸水素ナトリウム溶液および飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。n-ヘキサン-酢酸エチル (3:1 v/v) で溶出して得られた目的物の分画を減圧下濃縮し、ジイソプロピルエーテルを加えて再結晶することによって、化合物22 (502 mg, 1.43 mmol) を淡桃色結晶として収率73%で得た。

第2工程

化合物I-21

実施例1の第1工程より得られた化合物9 (150 mg, 0.371 mmol) を用い、参考例9の第3工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-21 (143 mg, 0.367 mmol) を無色結晶として99%の収率で得た。

融点: 152 °C 再結晶溶媒: 33%アセトニトリル水

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.91 (3H, s), 4.30 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.94 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.31 (1H, brs).

元素分析: $C_{18}H_{13}BrFNO_3$ として

計算値 (%): C, 55.41; H, 3.36; Br, 20.48; F, 4.87; N, 3.59.

分析値 (%): C, 54.91; H, 3.41; Br, 19.73; F, 5.05; N, 3.65.

化合物I-22

化合物22 (150 mg, 0.428 mmol) を用い、実施例9の第3工程に準じて反応および晶析を行うことにより、標題化合物I-22の粗結晶を得た。これを酢酸エチル-エチルエーテルから再結晶することによって、標題化合物I-22 (112 mg, 0.333 mmol) を淡桃色結晶として78%の収率で得た。

融点: 178-179 °C 再結晶溶媒: 酢酸エチル-エチルエーテル

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.91 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.39-7.

4.4 (2H, m), 8.25 (1H, brs), 8.40 (1H, brs), 9.01 (1H, brs).

元素分析: $C_{19}H_{13}FN_2O_3$ として

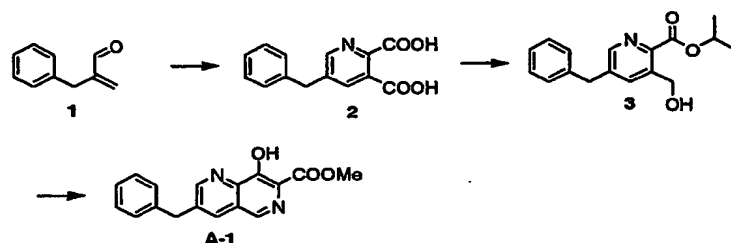
計算値 (%): C, 67.85; H, 3.90; F, 5.65; N, 8.33.

分析値 (%): C, 67.09; H, 3.95; F, 5.47; N, 8.16.

1,6-ナフチリジン骨格を持つ化合物として、以下の化合物を合成した。

実施例A-1

【化54】



A-1 3-ベンジル-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

1) 文献(特開昭64-16764)記載の方法に準じて、文献(US 4973695)既知化合物2-ベンジル-2-プロペナール (27.78 g, 190 mmol) と、文献(Chem. Pharm. Bull., 1989, 37, 3236.) 既知化合物2-アミノプタンジカルボン酸 ジエチルエステル (29.95 g, 160 mmol) を反応させた後、4N水酸化ナトリウム (160 ml, 640 mmol) でアルカリ加水分解して、2-ベンジルピリジン-2,3-ジカルボン酸2 (23.22 g) を収率56%で得た。

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.09 (2H, s) 7.20-7.35 (5H, m), 8.03 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

2) 上記化合物2 (2.52 g, 9.80 mmol) を無水酢酸中、120℃で2時間加熱後、溶媒を留去し、得られた酸無水物を文献(J. Med. Chem., 1989, 32, 827.) 記載の方法に準じて、加イソプロピルアルコール分解、続く酸塩化物の還元によっ

て5-ベンジル-3-ヒドロキシメチルピリジン-2-カルボン酸 イソプロピルエステル3 (560 mg) を収率20%で得た。

NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (6H, d, J=6.3Hz), 3.69 (1H, brt, J=6.9Hz), 4.04 (2H, s), 4.75 (2H, d, J=6.3Hz), 5.34 (1H, sec, J=6.3Hz), 7.15-7.33 (5H, m), 7.63 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.56 (1H, d, J=2.1 Hz).

3) 上記化合物3 (550 mg, 1.93 mmol) を文献 (W002/30930) 記載の方法に準じて、N-トシルグリシン メチルエステルと光延反応に付した後、1Mナトリウムメトキシドで閉環させ、A-1 (557 mg) を収率85%で得た。

融点: 174°C

元素分析: C₁₇H₁₄N₂O₃として

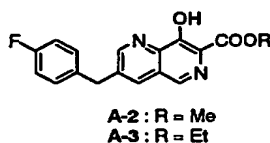
計算値 (%): C, 69.38; H, 4.79; N, 9.52.

分析値 (%): C, 69.40; H, 4.78; N, 9.34.

NMR(CDCl₃) δ : 4.12(3H, s), 4.25(2H, s), 7.22-7.39(5H, m), 7.98(1H, m), 8.76(1H, s), 9.10(1H, d, J=2.1Hz), 11.76(1H, s).

実施例A-1の方法に準じて、以下の化合物A-2, 3を合成した。

【化55】



実施例A-2

A-2 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸
メチルエステル

融点: 218-219°C

元素分析: C₁₇H₁₃FN₂O₃として

計算値 (%): C, 65.38; H, 4.20; N, 8.97.

分析値 (%): C, 65.19; H, 4.19; N, 8.90.

NMR(CDC1₃) δ : 4.13(3H, s), 4.23(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.17-7.23(2H, m), 7.97(1H, m), 8.77(1H, s), 9.08(1H, d, J=2.1Hz), 11.77(1H, s).

実施例A-3

A-3 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸
エチルエステル

融点: 209-211°C

元素分析: C₁₈H₁₅FN₂O₃として

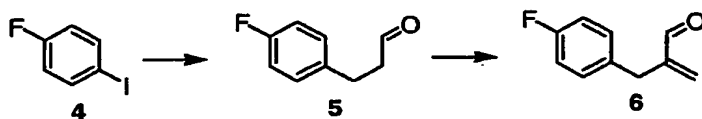
計算値 (%): C, 66.25; H, 4.63; N, 8.58.

分析値 (%): C, 66.03; H, 4.44; N, 8.47.

NMR(CDC1₃) δ : 1.53(3H, t, J=7.1Hz), 4.22(2H, s), 4.60(2H, q, J=7.2Hz), 7.00-7.08(2H, m), 7.18-7.22(2H, m), 7.96(1H, m), 8.77(1H, s), 9.07(1H, d, J=2.1Hz), 11.93(1H, s).

2-(4-フルオロベンジル)-2-プロペナール6は、以下に示す方法によって合成した。

【化56】



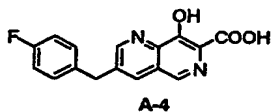
1) 文献 (Chem. Commun., 1984, 1287) 記載の方法に準じて、4-フルオロヨードベンゼン (50 g, 225 mmol) とアリルアルコール (23 ml, 337 mmol) を酢酸パラジウム存在下、Heck反応に付し、減圧蒸留 (94-96°C, 7mmHg) によって3-(4-フルオロフェニル)プロピオナール5 (27.5 g) を収率80%で得た。

NMR(CDC1₃) δ : 2.73-2.79(2H, m), 2.93(2H, t, J=7.4Hz), 6.94-7.00(2H, m), 7.12-7.17(2H, m), 9.81(1H, t, J=1.2Hz).

2) 上記化合物5 (53 g, 348 mmol) を37%ホルマリン (31.2 ml) と、ジエチルアミン塩酸塩 (38.3 g) 中で、110℃ 1時間加熱した後、エーテルを加え、3回水洗した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧蒸留 (101-103℃, 8mmHg) によって、2-(4-フルオロベンジル)-2-プロペナル6 (45.3 g) を収率79%で得た。
 NMR(CDCl₃) δ : 3.54(2H, s), 6.07(1H, d, J=0.6Hz), 6.11(1H, t, J=1.4Hz), 6.94-7.01(2H, m), 7.11-7.16(2H, m), 9.59(1H, s).

実施例A-4

A-4 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸
 【化57】



上記化合物A-2 (156 mg, 0.5 mmol) のメタノール-テトラヒドロフラン (8 ml) 溶液に、2N水酸化ナトリウム (1 ml) を加え、1時間半加熱還流した。冷却後、2N塩酸を加え、溶媒を濃縮した。析出した結晶を濾取し、水、エーテルで洗浄した。さらにアセトンで結晶を洗浄し、A-4 (72 mg) を収率48%で得た。

融点: 257℃

FABMS: m/z 299(M+H)⁺

NMR(DMSO-d₆) δ : 4.19(2H, s), 7.12-7.18(2H, m), 7.34-7.39(2H, m), 8.21(1H, d, J=2.1Hz), 8.40(1H, s), 8.88(1H, d, J=2.1Hz).

実施例A-5

A-5 3-ベンジル-5-クロロ-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

【化58】



上記化合物A-1 (118 mg, 0.4 mmol) のアセトニトリル溶液 (10 ml) に、N-クロスクシンイミド (59 mg, 0.44 mmol) を加え、30分加熱還流した。冷却後、溶媒を濃縮しメタノールを加えた。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄した。得られた結晶をメタノール-クロロホルムで再結晶し、A-5 (69 mg) を収率52%で得た。

融点: 209-210℃

元素分析: $C_{17}H_{13}ClN_2O_3$ として

計算値 (%): C, 62.11; H, 3.99; N, 8.52.

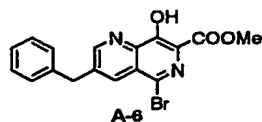
分析値 (%): C, 62.17; H, 3.90; N, 8.44.

NMR($CDCl_3$) δ : 4.11(3H, s), 4.28(2H, s), 7.22-7.39(5H, m), 8.34(1H, dt, $J=0.9, 2.1$ Hz), 9.11(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.78(1H, s).

実施例A-6

A-6 3-ベンジル-5-ブromo-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

【化59】



上記化合物A-1 (106 mg, 0.36 mmol) のアセトニトリル溶液 (10 ml) に、N-ブロモスクシンイミド (71 mg, 0.4 mmol) を加え、室温で1時間半攪拌した。反

応液に、0.5Mチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、クロロホルムで2回抽出した。
有機層を水で3回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄した。得られた結晶をメタノール-クロロホルムで再結晶し、A-6 (108 mg) を収率81%で得た。

融点: 213-214℃

元素分析: $C_{17}H_{13}BrN_2O_3$ として

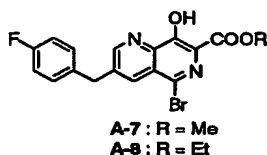
計算値 (%): C, 54.71; H, 3.51; N, 7.51.

分析値 (%): C, 54.77; H, 3.35; N, 7.35.

NMR($CDCl_3$) δ : 4.11(3H, s), 4.29(2H, s), 7.22-7.39(5H, m), 8.30(1H, dt, J = 0.9, 2.1Hz), 9.07(1H, d, J = 2.1Hz), 11.77(1H, s).

実施例A-6の方法に準じて、以下の化合物A-7, 8を合成した。

【化60】



実施例A-7

A-7 5-ブromo-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

融点: 234-236℃

元素分析: $C_{17}H_{12}BrFN_2O_3$ として

計算値 (%): C, 52.19; H, 3.09; N, 7.16.

分析値 (%): C, 52.29; H, 2.99; N, 7.05.

NMR($CDCl_3$) δ : 4.11(3H, s), 4.26(2H, s), 7.02-7.09(2H, m), 7.17-7.23(2H, m), 8.28(1H, dt, J = 0.9, 2.1Hz), 9.05(1H, d, J = 2.1Hz), 11.78(1H, s).

実施例A-8

A-8 5-ブromo-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 エチルエステル

融点: 154-155°C

元素分析: $C_{18}H_{14}BrFN_2O_3$ として

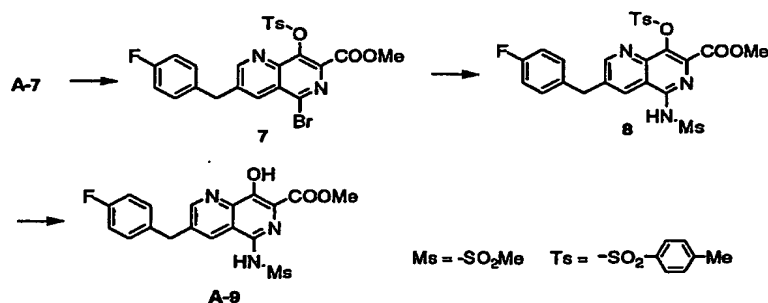
計算値 (%): C, 53.35; H, 3.48; N, 6.91.

分析値 (%): C, 53.42; H, 3.14; N, 6.91.

NMR($CDCl_3$) δ : 1.51(3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.26(2H, s), 4.59(2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.03-7.08(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 8.27(1H, m), 9.04(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.93(1H, s).

実施例A-9

【化61】



A-9 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メタンスルホニルアミノ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

1) 上記化合物A-7 (3.28 g, 8.38 mmol) とトリエチルアミン (1.67 ml, 12 mmol) の塩化メチレン溶液 (60 ml) に、塩化トシル (1.60 g, 8.4 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。さらに、塩化トシル (160 mg, 0.84 mmol) を加え、2時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。析出した結晶を濾取し、イソプロパノール-アセトンで洗浄して、7 (4.08 g)

を収率89%で得た。

NMR(CDC1₃) δ : 2.44(3H, s), 3.80(3H, s), 4.22(2H, s), 7.03-7.09(2H, m), 7.16-7.20(2H, m), 7.32(2H, d, J=8.1Hz), 7.84(2H, d, J=8.4Hz), 8.28(1H, m), 8.88(1H, d, J=2.1Hz).

2) 文献 (Org. Lett., 2000, 2, 1101.) 記載の方法に準じて、窒素気流下、上記化合物7 (613 mg, 1.12 mmol) とメタンスルホンアミド (127 mg, 1.34 mmol) を酢酸パラジウム (11 mg, 0.05 mmol)、キサントポス (43 mg, 0.075 mmol) と炭酸セシウム (489 mg, 1.5 mmol) 存在下、ジオキサン中で2時間加熱還流して、化合物8 (618 mg) を収率98%で得た。

NMR(CDC1₃) δ : 2.43(3H, s), 3.16(3H, s), 3.85(3H, s), 4.09(2H, s), 6.99-7.05(2H, m), 7.09-7.14(2H, m), 7.31(2H, d, J=7.8Hz), 7.81(2H, d, J=8.4Hz), 8.56(1H, m), 8.62(1H, d, J=2.1Hz), 12.23(1H, s).

3) 上記化合物8 (150 mg, 0.27 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (3 ml) に、氷冷下、1Mナトリウムメトキシド (0.81 ml, 0.81 mmol) を加え、室温で2時間攪拌した。反応液に1N塩酸を加え中和し、クロロホルムで2回抽出した。有機層を水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去して得られた結晶を濾取し、酢酸エチルで洗浄して、A-9 (59 mg) を収率54%で得た。

融点: 205-210°C

FABMS: m/z 406(M+H)⁺

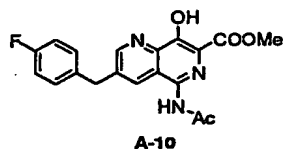
NMR(DMSO-d₆) δ : 3.53(3H, s), 3.94(3H, s), 4.26(2H, s), 7.16(2H, dd, J=8.9, 8.9Hz), 7.39(2H, dd, J=5.7, 8.7Hz), 8.56(1H, s), 9.14(1H, d, J=1.8Hz), 10.79(1H, brs), 11.23(1H, brs).

実施例A-9の方法に準じて、以下の化合物A-10, 11を合成した。

実施例A-10

A-10 5-アセチルアミノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

【化 6 2】



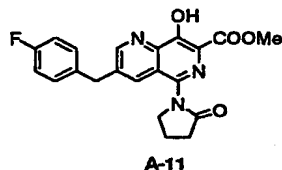
融点: 263-267℃

FABMS : m/z 370 (M+H)⁺

NMR(DMSO- d_6) δ : 2.15(3H, s), 3.93(3H, s), 4.25(2H, s), 7.15(2H, dd, J=8.9, 8.9Hz), 7.36(2H, dd, J=5.7, 8.7Hz), 8.18(1H, d, J=1.8Hz), 9.08(1H, d, J=1.8Hz), 10.51(1H, s), 11.24(1H, brs).

実施例A-11

【化 6 3】



A-11 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-オキソ-ピロリジン-1-イル)-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

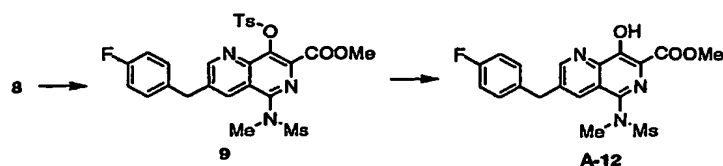
融点: 260-262℃

FABMS : m/z 396 (M+H)⁺

NMR(CDCl₃) δ : 2.31(2H, tt, J=7.5, 7.5Hz), 2.66(2H, t, J=8.1Hz), 4.08(3H, s), 4.13(2H, t, J=6.9Hz), 4.21(2H, s), 6.99-7.05(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 7.98(1H, m), 9.00(1H, d, J=2.1Hz), 11.70(1H, s).

実施例A-12

【化 6 4】



A-12 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(N-メチル)メタンスルホニルアミノ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

1) 上記化合物8 (306 mg, 0.55 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (3 ml) に炭酸セシウム (176 mg, 0.54 mmol) とヨウ化メチル (0.034 ml, 0.54 mmol) を加え、窒素気流下室温で一晩攪拌した。さらに、炭酸セシウム (117 mg, 0.36 mmol) とヨウ化メチル (0.022 ml, 0.36 mmol) を追加し、3日間攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、9 (233 mg) を収率74%で得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.42(3H, s), 3.17(3H, s), 3.42(3H, s), 3.86(3H, s), 4.17(2H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.05-7.17(2H, m), 7.29(2H, d, J=7.8Hz), 7.84(2H, d, J=8.4Hz), 8.47(1H, m), 8.76(1H, d, J=2.1Hz).

2) 上記化合物9から実施例A-9の (3) の方法に準じて、化合物A-12を合成した。

融点: 190-192℃

元素分析: C₁₈H₁₈FN₃O₅Sとして

計算値 (%): C, 54.41; H, 4.33; N, 10.02.

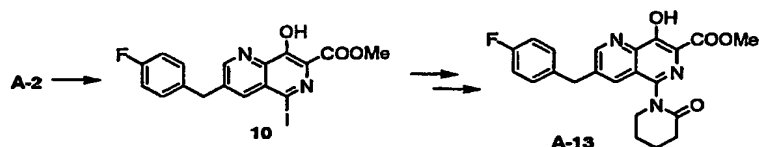
分析値 (%): C, 54.13; H, 4.04; N, 9.84.

NMR(CDCl₃) δ : 3.20(3H, s), 3.36(3H, s), 4.07(3H, s), 4.23(2H, s), 6.99-7.05(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 8.46(1H, d, J=2.1Hz), 9.21(1H, d, J=2.4Hz), 11.81(1H, s).

実施例A-13

A-13 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-オキソ-ピペリジン-1-イル)
-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

【化 6 5】



1) 上記化合物A-2 (3.56 g, 11.4 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (200 ml) に、N-ヨードスクシンイミド (3.06 g, 13.6 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液を減圧留去し、残渣に、クロロホルムを加え、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。析出した結晶を濾取し、メタノールで洗浄し、10 (4.97 g) を収率99%で得た。

NMR(CDCl₃) δ: 4.10(3H, s), 4.27(2H, s), 7.03-7.09(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 8.10(1H, m), 8.99(1H, d, J=1.8Hz), 11.76(1H, s).

2) 上記化合物10から実施例9の方法に準じて、化合物A-13を合成した。

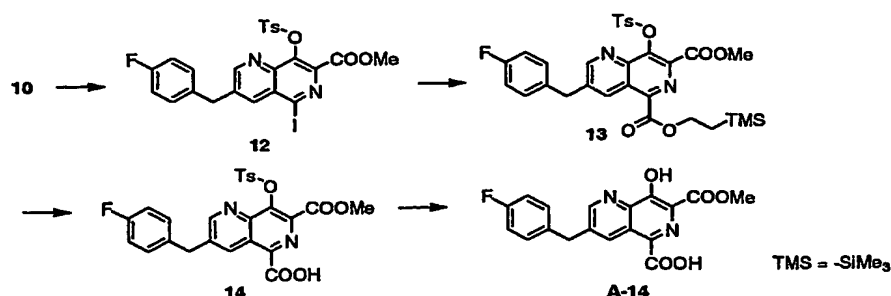
融点: 260-264℃

FABMS: m/z 410(M+H)⁺

NMR(CDCl₃) δ: 1.99(4H, brs), 2.53-2.58(2H, m), 3.41(1H, brs), 4.08(3H, s), 4.21(2H, s), 7.02-7.07(2H, m), 7.15-7.20(2H, m), 7.65(1H, m), 9.01(1H, d, J=2.1Hz), 11.84(1H, s).

実施例A-14

【化 66】



A-14 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-5,7-カルボン酸 7-メチルエステル

1) 上記化合物10を実施例A-9の(1)の方法に準じて、化合物12を合成した。
NMR(CDCl₃) δ : 2.43(3H, s), 3.79(3H, s), 4.22(2H, s), 7.03-7.08(2H, m), 7.15-7.20(2H, m), 7.31(2H, d, J=7.8Hz), 7.83(2H, d, J=8.1Hz), 8.10(1H, m), 8.82(1H, d, J=2.1Hz).

2) 上記化合物12 (592 mg, 1.0 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (12 ml) に、ジイソプロピルエチルアミン (0.52 ml, 3.0 mmol)、2-(トリメチルシリル)エタノール (1.43 ml, 10 mmol) と酢酸パラジウム (11 mg, 0.05 mmol) を加え、一酸化炭素雰囲気下、室温で1日攪拌した。反応液に、希塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、13 (490 mg) を収率80%で得た。

NMR(CDCl₃) δ : 0.11(9H, s), 1.18-1.24(2H, m), 2.43(3H, s), 3.83(3H, s), 4.19(2H, s), 4.52-4.58(2H, m), 7.01-7.07(2H, m), 7.14-7.20(2H, m), 7.31(2H, d, J=7.8Hz), 7.84(2H, d, J=8.4Hz), 8.87(1H, d, J=2.1Hz), 8.93(1H, m).

3) 上記化合物13 (480 mg, 0.79 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5 ml) に、氷冷下、1Mフッ化テトラブチルアンモニウム (1.0 ml) を滴下し、室温で攪拌

した。30分後さらに1Mフッ化テトラブチルアンモニウム (0.8 ml) を滴下し、室温で30分攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去して、残渣14 (431 mg) を得た。

NMR(CDCl₃) δ : 2.43(3H, s), 3.89(3H, s), 4.21(2H, s), 6.99-7.07(2H, m), 7.13-7.19(2H, m), 7.30(2H, d, J=7.8Hz), 7.81(2H, d, J=8.7Hz), 8.84(1H, d, J=2.1Hz), 9.66(1H, m).

4) 上記化合物14から実施例A-9の(3)の方法に準じて、化合物A-14を合成した。

融点: 184-186°C

元素分析: C₁₈H₁₃FN₂O₅として

計算値 (%): C, 60.68; H, 3.68; N, 7.86.

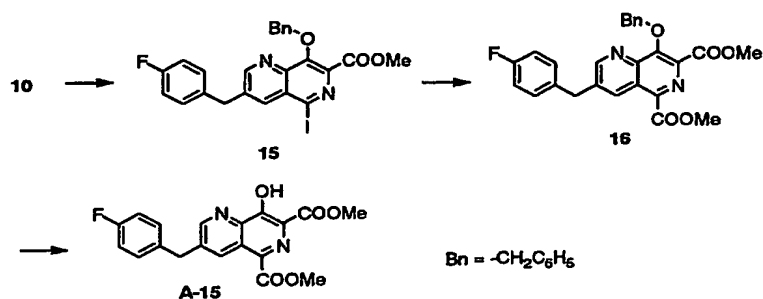
分析値 (%): C, 60.46; H, 3.53; N, 7.87.

NMR(CDCl₃) δ : 4.14(3H, s), 4.26(2H, s), 7.00-7.06(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 9.09(1H, d, J=2.1Hz), 9.70(1H, m), 11.04(1H, brs), 12.06(1H, brs).

実施例A-15

A-15 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-5,7-カルボン酸 ジメチルエステル

【化67】



1) 上記化合物10 (8.76 g, 20 mmol) のジメチルホルムアミド懸濁液 (80 ml) に、DBU (4.48 ml, 30 mmol) と臭化ベンジル (3.56 ml, 30 mmol) を加え、室温で5時間攪拌した。反応液に、0.5Mクエン酸水溶液、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した。析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、15 (7.64 g) を収率72%で得た。

NMR(CDCl₃) δ : 3.94(3H, s), 4.26(2H, s), 5.54(2H, s), 7.03-7.09(2H, m), 7.19-7.26(2H, m), 7.32-7.41(3H, m), 7.55-7.57(2H, m), 8.13(1H, m), 8.97(1H, d, J=2.1Hz).

2) 上記化合物15 (264 mg, 0.5 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) に、ジイソプロピルエチルアミン (0.44 ml, 2.5 mmol)、メタノール (0.4 ml, 10 mmol) と酢酸パラジウム (5.6 mg, 0.025 mmol) を加え、一酸化炭素雰囲気下、室温で2時間攪拌した。反応液に、希塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で洗浄した。無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄して、16 (199 mg) を収率87%で得た。

NMR(CDCl₃) δ : 3.96(3H, s), 4.06(3H, s), 4.24(2H, s), 5.70(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.20-7.25(2H, m), 7.32-7.40(3H, m), 7.55-7.57(2H, m), 9.05(1H, d, J=2.1Hz), 9.18(1H, m).

3) 上記化合物16 (115 mg, 0.25 mmol) の塩化メチレン溶液 (3 ml) に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 (1 ml) を加え、室温で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去後、希水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH7.2に調整し、クロロホルムで抽出した。有機層をpH7.2リン酸緩衝液で洗浄した。溶媒を留去し析出した結晶を、メタノール-クロロホルムで再結晶し、A-15 (69 mg) を収率74%で得た。

融点: 191-194℃

元素分析: $C_{19}H_{15}FN_2O_5$ として

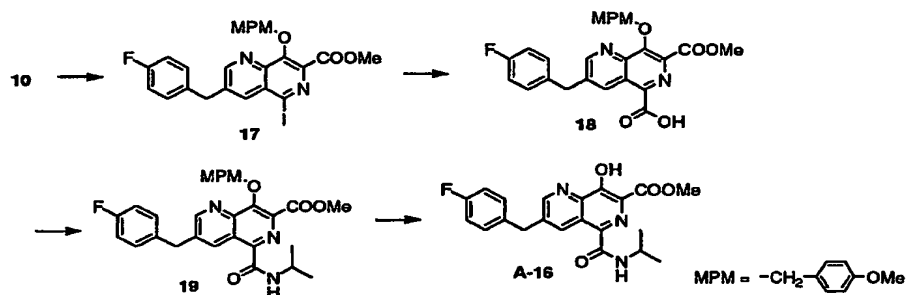
計算値 (%): C, 61.62; H, 4.08; N, 7.56.

分析値 (%): C, 61.86; H, 3.92; N, 7.52.

NMR($CDCl_3$) δ : 4.06(3H, s), 4.14(3H, s), 4.25(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.19-7.24(2H, m), 9.07(1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.23(1H, m), 12.16(1H, brs).

実施例A-16

【化68】



A-16 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(イソプロピルアミノ)カルボニル-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

1) 上記化合物10 (2.32 g, 5.29 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (90ml) に、塩化4-メトキシベンジル (1.08 ml, 8.0 mmol) と炭酸セシウム (2.82 g, 8.0 mmol) を加え、50℃で一晩加熱攪拌した。冷却後、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。析出した結晶をジイソプロピルエーテル-メタノールで再結晶し、17 (1.75 g) を収率59%で得た。

NMR($CDCl_3$) δ : 3.81(3H, s), 3.95(3H, s), 4.26(2H, s), 5.48(2H, s), 6.89(2H, d, $J=8.4$ Hz), 7.04-7.10(2H, m), 7.20-7.25(2H, m), 7.48(2H, d, $J=8.7$ Hz), 8.13(1H, m), 8.98(1H, d, $J=2.4$ Hz).

2) 上記化合物17から実施例A-14の (2) (3) の方法に準じて、化合物18を合

成した。

NMR(CDC1₃) δ : 3.81(3H, s), 3.96(3H, s), 4.25(2H, s), 5.76(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.4Hz), 7.01-7.07(2H, m), 7.20-7.25(2H, m), 7.44(2H, d, J=8.7Hz), 9.07(1H, d, J=2.4Hz), 9.73(1H, m), 11.42(1H, brs).

3) 上記化合物18 (130 mg, 0.27 mmol) の塩化メチレン溶液 (4 ml) に、ジイソプロピルアミン (0.026 ml, 0.3 mmol)、WSCD塩酸塩 (58 mg, 0.3 mmol) とHOBt (5 mg, 0.03 mmol) を加え、室温で一晩攪拌した。反応液に希塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去した。析出した結晶をメタノールで洗浄し、19 (120 mg) を収率85%で得た。

NMR(CDC1₃) δ : 1.32(6H, d, J=6.6Hz), 3.80(3H, s), 3.95(3H, s), 4.20(2H, s), 4.20-4.33(1H, m), 5.58(2H, s), 6.87(2H, d, J=8.7Hz), 6.98-7.04(2H, m), 7.20-7.24(2H, m), 7.44(2H, d, J=8.7Hz), 8.01(1H, d, J=8.4Hz), 9.00(1H, d, J=2.1Hz), 9.96(1H, m).

4) 上記化合物19から実施例A-15の(3)の方法に準じて、化合物A-16を合成した。

融点: 170-172°C

元素分析: C₂₁H₂₀FN₃O₄として

計算値 (%): C, 63.47; H, 5.07; N, 10.57.

分析値 (%): C, 63.18; H, 5.05; N, 10.52.

NMR(CDC1₃) δ : 1.34(6H, d, J=6.3Hz), 4.12(3H, s), 4.21(2H, s), 4.23-4.37(1H, m), 6.97-7.03(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 7.91(1H, d, J=8.1Hz), 9.01(1H, d, J=2.1Hz), 9.94(1H, m), 11.86(1H, brs).

実施例A-17

A-17 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(2-メトキシエチル)アミノカルボニル-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

【化 69】



実施例A-16の方法に準じて、化合物A-17を合成した。

融点: 145-146℃

元素分析: $C_{21}H_{20}FN_3O_5$ として

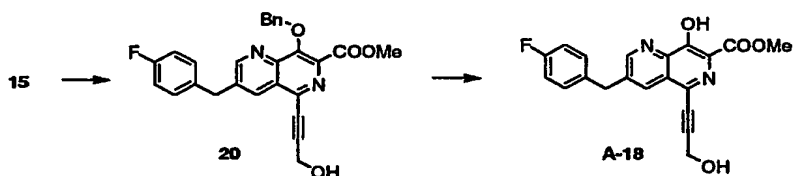
計算値 (%): C, 61.01; H, 4.88; N, 10.16.

分析値 (%): C, 60.89; H, 4.87; N, 10.26.

NMR($CDCl_3$) δ : 3.44(3H, s), 3.61-3.73(4H, m), 4.12(3H, s), 4.22(2H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.18-7.22(2H, m), 8.35(1H, brt), 9.02(1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.88(1H, m), 11.91(1H, brs).

実施例A-18

【化 70】



A-18 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(3-ヒドロキシ-1-プロピニル)-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

1) 上記化合物15 (528 mg, 1.0 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (10 ml) に、窒素気流下室温で、プロパルギルアルコール (0.087 ml, 1.5 mmol)、トリエチルアミン (1.39 ml, 10 mmol)、ヨウ化第一銅 (9.5 mg, 0.05 mmol) と $PdCl_2(PPh_3)_2$ (35 mg, 0.05 mmol) を加え、30分攪拌した。反応液に、0.5Mクエン酸水溶液、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、0.5Mクエン酸水溶液、水で洗浄した。濾過後、溶媒留去して得られる

残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、20 (410 mg) を収率90%で得た。

NMR(CDCl₃) δ : 3.94(3H, s), 4.24(2H, s), 4.62(2H, s), 5.60(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.18-7.23(2H, m), 7.32-7.41(3H, m), 7.55-7.58(2H, m), 8.39(1H, m), 9.01(1H, d, J=2.1Hz).

2) 上記化合物20から実施例A-15の(3)の方法に準じて、化合物A-18を合成した。

融点: 205-208°C

元素分析: C₂₀H₁₅N₂O₄ 0.1H₂Oとして

計算値 (%): C, 65.25; H, 4.16; N, 7.65.

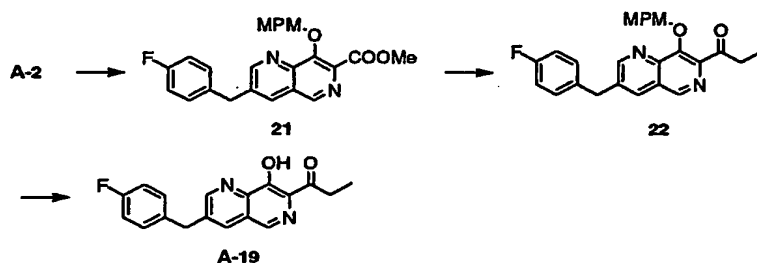
分析値 (%): C, 64.98; H, 3.99; N, 7.69.

NMR(CDCl₃) δ : 4.11(3H, s), 4.25(2H, s), 4.60(2H, s), 7.02-7.07(2H, m), 7.17-7.23(2H, m), 8.37(1H, m), 9.04(1H, d, J=2.1Hz), 11.97(1H, s).

実施例A-19

A-19 1-[3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-イル] プロパン-1-オン

【化71】



1) 上記化合物A-2から実施例A-16の(1)の方法に準じて、化合物21を合成した。

NMR(CDCl₃) δ : 3.81(3H, s), 3.97(3H, s), 4.22(2H, s), 5.52(2H, s), 6.90(2

H, d, $J=9.0\text{Hz}$), 7.03-7.08(2H, m), 7.19-7.23(2H, m), 7.52(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 8.01(1H, m), 8.97(1H, s), 9.07(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

2) 上記化合物21 (303 mg, 0.70 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (6 ml) に、窒素気流、ドライアイス-アセトン浴冷却下、1M臭化エチルマグネシウム (0.84 ml) を加え、同温度で4時間半撈拌した。反応液に、塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒留去して得られる残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーに付して、22 (200 mg) を収率66%で得た。

NMR(CDCl_3) δ : 1.78(3H, t, $J=7.2\text{Hz}$), 3.06(2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 3.80(3H, s), 4.22(2H, s), 5.49(2H, s), 6.88(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.02-7.08(2H, m), 7.19-7.23(2H, m), 7.48(2H, d, $J=8.7\text{Hz}$), 7.99(1H, m), 8.93(1H, s), 9.06(1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

3) 上記化合物22から実施例A-15の(3)の方法に準じて、化合物A-19を合成した。

融点: 159°C

元素分析: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_2$ として

計算値 (%): C, 69.67; H, 4.87; N, 9.03.

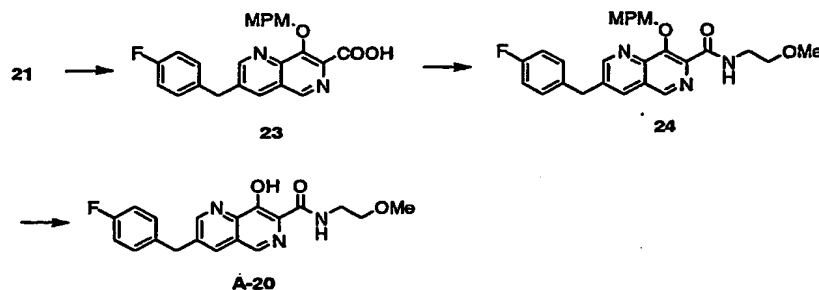
分析値 (%): C, 69.80; H, 4.81; N, 9.02.

NMR(CDCl_3) δ : 1.29(3H, t, $J=7.7\text{Hz}$), 3.38(2H, q, $J=7.5\text{Hz}$), 4.22(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.17-7.22(2H, m), 7.95(1H, m), 8.69(1H, s), 9.06(1H, d, $J=2.4\text{Hz}$), 13.40(1H, s).

実施例A-20

A-20 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸
(2-メトキシエチル)アミド

【化 7 2】



1) 上記化合物21 (310 mg, 0.72 mmol) のテトラヒドロフラン-メタノール溶液 (4 ml) に、氷冷下、2N水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、室温で1時間攪拌した。さらに、2N水酸化ナトリウム水溶液 (0.5 ml) を加え、室温で30分攪拌した。反応液に希塩酸を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を水洗した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒留去して23 (319 mg) を定量的に得た。
 NMR(CDCl₃) δ : 3.79(3H, s), 4.25(2H, s), 5.70(2H, s), 6.86(2H, d, J=8.7Hz), 7.04-7.10(2H, m), 7.19-7.24(2H, m), 7.51(2H, d, J=8.7Hz), 8.03(1H, m), 8.92(1H, s), 9.12(1H, d, J=2.1Hz).

2) 上記化合物23から実施例A-16の (3) の方法に準じて、化合物24を合成した。

NMR(CDCl₃) δ : 3.36(3H, s), 3.56(2H, t, J=5.1Hz), 3.67(2H, t, J=5.4Hz), 3.80(3H, s), 4.20(2H, s), 5.52(2H, s), 6.88(2H, d, J=8.7Hz), 7.03-7.09(2H, m), 7.19-7.23(2H, m), 7.55(2H, d, J=8.7Hz), 7.99(1H, m), 8.20(1H, brt), 8.96(1H, s), 9.06(1H, d, J=2.4Hz).

3) 上記化合物24から実施例A-15の (3) の方法に準じて、化合物A-20を合成した。

融点: 147-150°C

元素分析: C₁₉H₁₈FN₃O₃として

計算値 (%): C, 64.22; H, 5.11; N, 11.82.

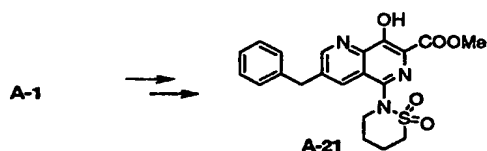
分析値 (%): C, 63.82; H, 4.97; N, 11.65.

NMR(CDCl₃) δ : 3.43(3H, s), 3.60-3.73(4H, m), 4.21(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.17-7.21(2H, m), 7.91(1H, s), 8.34(1H, brt), 8.57(1H, s), 9.03(1H, d, J=2.1Hz), 13.35(1H, s).

実施例A-21

A-21 3-ベンジル-5-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

【化73】



文献 (W002/30930) 記載の方法に準じて、上記化合物A-1から3工程で化合物A-21を合成した。

融点: 186℃

元素分析: C₂₁H₂₁N₃O₅Sとして

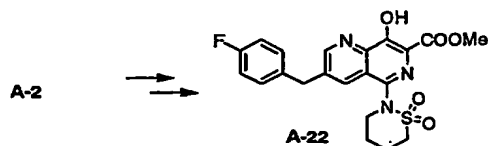
計算値 (%): C, 59.00; H, 4.95; N, 9.80.

分析値 (%): C, 58.85; H, 4.81; N, 9.84.

NMR(CDCl₃) δ : 2.41-2.58(4H, m), 3.19-3.23(1H, m), 3.65-3.65(2H, m), 4.07(3H, s), 4.11-4.19(1H, m), 4.25(2H, s), 7.21-7.35(5H, m), 8.42(1H, m), 9.02(1H, d, J=2.1Hz), 11.71(1H, s).

実施例A-22

【化74】



A-22 3-(4-フルオロベンジル)-5-(1,1-ジオキシド-1,2-チアジナン-2-イル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

文献 (W002/30930) 記載の方法に準じて、上記化合物A-2から3工程で化合物A-21を合成した。

融点: 183-185℃

元素分析: $C_{21}H_{20}N_3O_5S$ として

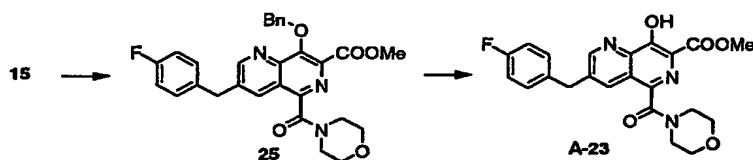
計算値 (%): C, 56.62; H, 4.53; N, 9.43, F, 4.26; S, 7.20.

分析値 (%): C, 56.60; H, 4.33; N, 9.28, F, 4.33; S, 7.11.

NMR($CDCl_3$) δ : 1.60-1.80(1H, m), 2.30-2.70(3H, m), 3.10-3.30(1H, m), 3.50-3.90(2H, m), 4.08(3H, s), 4.1-4.3(1H, m), 4.23(2H, s), 6.95-7.10(2H, m), 7.13-7.22(2H, m), 8.38-8.42(1H, m), 8.98-9.02(1H, m), 11.03(1H, s).

実施例A-23

【化75】



A-22 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(モルホリンカルボニル)-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

1) 上記化合物15 (264 mg, 0.5 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (5 ml) に

、モルホリン (0.44 ml, 5.0 mmol) と酢酸パラジウム (11 mg, 0.05 mmol) を加え、一酸化炭素雰囲気下、室温で5時間攪拌した。反応液に、0.5Mクエン酸水溶液、10%亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、水で2回洗浄し、濾過後、溶媒留去した。析出した結晶をメタノールで洗浄し、25 (195 mg) を収率76%で得た。NMR(CDCl₃) δ : 3.42-3.45(2H, m), 3.62-3.65(2H, m), 3.81-3.91(4H, m), 3.93(3H, s), 4.20(2H, s), 5.61(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.18-7.22(2H, m), 7.33-7.42(3H, m), 7.55-7.58(2H, m), 8.30(1H, m), 9.03(1H, d, J=2.4Hz).

2) 実施例A-15の(3)の方法に準じて、化合物A-23を合成した。

融点: 235-236℃

元素分析: C₂₂H₂₀N₃O₅ として

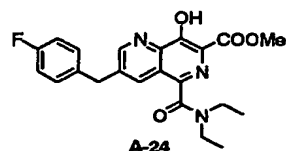
計算値 (%): C, 62.11; H, 4.74; N, 9.88; F, 4.47.

分析値 (%): C, 61.99; H, 4.66; N, 9.90; F, 4.66.

NMR(CDCl₃) δ : 3.42-3.46(2H, m), 3.60-3.63(2H, m), 3.80-3.83(2H, m), 3.87-3.90(2H, m), 4.10(3H, s), 4.21(2H, s), 7.00-7.07(2H, m), 7.15-7.21(2H, m), 8.28(1H, s), 9.05(1H, s), 11.94(1H, brs).

実施例A-24

【化76】



A-24 5-(ジエチルアミノカルボニル)-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

実施例A-23の方法に準じて、化合物A-24を合成した。

融点: 179-180℃

元素分析: $C_{22}H_{22}FN_3O_4 \cdot 0.9H_2O$ として

計算値 (%): C, 61.79; H, 5.61; N, 9.83; F, 4.44.

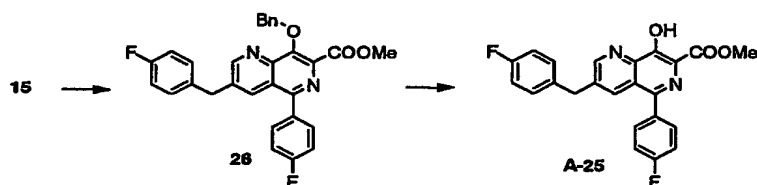
分析値 (%): C, 61.88; H, 5.70; N, 9.94; F, 4.63.

NMR($CDCl_3$) δ : 1.13(3H, t, $J=7.2$ Hz), 1.27(3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.17(2H, q, $J=7.2$ Hz), 3.61(2H, q, $J=7.2$ Hz), 4.09(3H, s), 4.20(2H, s), 6.99–7.05(2H, m), 7.14–7.20(2H, m), 8.11(1H, d, $J=2.2$ Hz), 9.05(1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.92(1H, brs).

実施例 25

A-25 3-(4-フルオロベンジル)-5-(4-フルオロフェニル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

【化 77】



1) 上記化合物15 (264 mg, 0.5 mmol) と4-フルオロフェニルボロン酸 (84 mg, 0.6 mmol) を酢酸パラジウム (5.6 mg, 0.025 mmol)、キサントポス (22 mg, 0.05 mmol) と炭酸セシウム (244 mg, 0.75 mmol) 存在下、ジオキサン中で4時間加熱還流した。反応液に、0.5Mクエン酸水溶液、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を、水で2回洗浄し、濾過後、溶媒留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーに付した後、メタノールで再結晶し、化合物26 (171 mg) を収率69%で得た。

NMR($CDCl_3$) δ : 3.95(3H, s), 4.16(2H, s), 5.59(2H, s), 6.99–7.05(2H, m), 7.13–7.24(4H, m), 7.34–7.43(2H, m), 7.60–7.64(5H, m), 8.11(1H, m), 9.04(1H, d, $J=2.1$ Hz).

2) 上記化合物26から実施例A-15の(3)の方法に準じて、化合物A-25を合成し

た。

融点: 195-196℃

元素分析: $C_{23}H_{16}F_2N_2O_3$ として

計算値 (%): C, 67.98; H, 3.97; N, 6.89; F, 9.35.

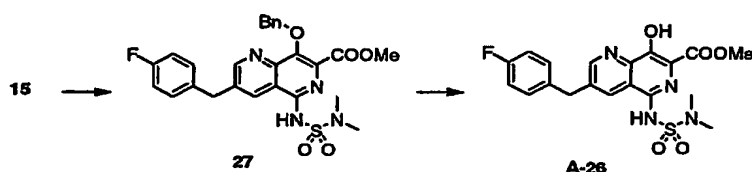
分析値 (%): C, 68.06; H, 3.89; N, 7.08; F, 9.68

NMR($CDCl_3$) δ : 4.10(3H, s), 4.16(2H, s), 6.98-7.03(2H, m), 7.10-7.23(4H, m), 7.55-7.59(2H, m), 8.05(1H, d, $J=2.0$ Hz), 9.05(1H, d, $J=2.0$ Hz), 11.82(1H, s).

実施例A-26

A-26 5-[(ジメチルアミノ)スルホニル]アミノ-3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 メチルエステル

【化78】



1) 上記化合物15から実施例A-9の(2)の方法に準じて、化合物27を合成した。

NMR($CDCl_3$) δ : 2.84(6H, s), 3.94(3H, s), 4.17(2H, s), 5.33(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 7.34-7.42(3H, m), 7.53-7.55(2H, m), 8.66(1H, m), 8.97(1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.82(1H, s).

2) 上記化合物27から実施例A-15の(3)の方法に準じて、化合物A-26を合成した。

融点: 159-160℃

元素分析: $C_{19}H_{19}FN_4O_5S$ として

計算値 (%): C, 52.53; H, 4.41; N, 12.90; F, 4.37; S, 7.38.

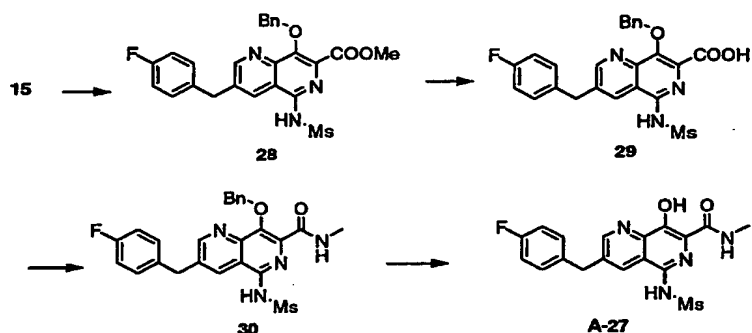
分析値 (%): C, 52.56; H, 4.14; N, 12.94; F, 4.50; S, 7.49

NMR(CDCl₃) δ : 2.82(6H, s), 4.09(3H, s), 4.17(2H, s), 7.00-7.07(2H, m), 7.14-7.19(2H, m), 8.66(1H, s), 8.98(1H, s), 10.30(1H, s), 11.53(1H, s).

実施例A-27

A-27 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-(メタンスルホニルアミノ)-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸メチルアミド

【化79】



1) 上記化合物15から実施例A-9の(2)の方法に準じて、化合物28を合成した。

NMR(CDCl₃) δ : 3.14(3H, s), 3.95(3H, s), 4.17(2H, s), 5.35(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.16-7.21(2H, m), 7.35-7.42(3H, m), 7.52-7.55(2H, m), 8.67(1H, d, J=2.1Hz), 8.99(1H, d, J=2.1Hz), 12.11(1H, s).

2) 上記化合物28 (1.49 g, 3.0 mmol) のメタノール-テトラヒドロフラン-ジメチルスルホキシド (100 ml) 溶液に、1N水酸化ナトリウム (9 ml) を加え、一晚攪拌した。反応液を減圧濃縮後、0.5Mクエン酸水溶液、さらに1N塩酸を加え、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を2回水洗し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後、溶媒留去した。析出した結晶を濾取し、ジイソプロピルエーテル-アセトンで洗浄し、29 (1.31 g) を収率91%で得た。

NMR(CDCl₃) δ : 3.14(3H, s), 4.19(2H, s), 5.72(2H, s), 7.02-7.08(2H, m), 7.

.18-7.23(2H, m), 7.41(5H, brs), 8.71(1H, d, J=2.1Hz), 9.01(1H, d, J=2.1Hz), 11.99(1H, brs).

3) 上記化合物29から実施例A-16の(3)の方法に準じて、化合物30を合成した。

NMR(CDC1₃) δ : 2.78(3H, d, J=5.0Hz), 3.12(3H, s), 4.17(2H, s), 5.48(2H, s), 7.01-7.07(2H, m), 7.18-7.22(2H, m), 7.43(5H, s), 7.92(1H, d, J=4.4Hz), 8.72(1H, d, J=2.3Hz), 8.97(1H, d, J=2.3Hz), 12.36(1H, s).

4) 上記化合物30から実施例A-15の(3)の方法に準じて、化合物A-27を合成した。

融点: 234-235℃

元素分析: C₁₈H₁₇FN₄O₄Sとして

計算値(%): C, 53.46; H, 4.24; N, 13.85; F, 4.70; S, 7.93.

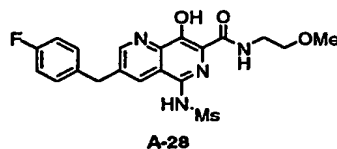
分析値(%): C, 53.51; H, 4.14; N, 13.87; F, 4.76; S, 7.87

NMR(DMSO-d₆) δ : 2.95(3H, d, J=4.9Hz), 3.43(3H, s), 4.25(2H, s), 7.13-7.20(2H, m), 7.35-7.41(2H, m), 8.29(1H, d, J=4.7Hz), 8.54(1H, d, J=1.8Hz), 9.11(1H, d, J=2.0Hz), 10.70(1H, brs), 12.05(1H, s), 13.55(1H, s).

実施例A-28

A-28 3-(4-フルオロベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メタンスルホニルアミノ-1,6-ナフチリジン-7-カルボン酸 (2-メトキシエチル)アミド

【化80】



実施例A-27の方法に準じて、化合物A-28を合成した。

融点: 241-242℃

元素分析: C₂₀H₂₁FN₄O₅Sとして

計算値 (%): C, 53.56; H, 4.72; N, 12.49; F, 4.24; S, 7.15.

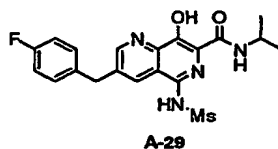
分析値 (%): C, 53.59; H, 4.55; N, 12.55; F, 4.22; S, 7.12

NMR(DMSO-d₆) δ: 3.33(3H, s), 3.42(3H, s), 3.47-3.59(4H, m), 4.24(2H, s), 7.13-7.20(2H, m), 7.35-7.41(2H, m), 8.26(1H, t, J=5.5Hz), 8.58(1H, d, J=1.8Hz), 9.12(1H, d, J=2.0Hz), 10.78(1H, s), 13.13(1H, s).

実施例A-29

A-29 . 3-(4-フルオロ-ベンジル)-8-ヒドロキシ-5-メタンスルホニルアミノ-[1,6]ナフチリジン-7-カルボン酸 イソプロピルアミド

【化 8 1】



実施例A-27の方法に準じて、化合物A-29を合成した。

融点: 167-168℃

元素分析: C₂₀H₂₁FN₄O₄Sとして

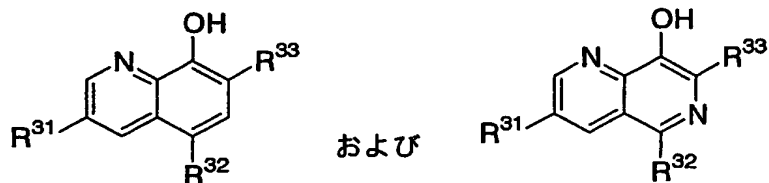
計算値 (%): C, 55.54; H, 4.89; N, 12.96; F, 4.39; S, 7.41.

分析値 (%): C, 55.53; H, 4.79; N, 12.87; F, 4.39; S, 7.44

NMR(DMSO-d₆) δ: 1.26(6H, d, J=6.6Hz), 3.39(3H, s), 4.07-4.17(1H, m), 4.24(2H, s), 7.13-7.20(2H, m), 7.36-7.41(2H, m), 7.87(1H, d, J=8.4Hz), 8.59(1H, d, J=1.8Hz), 9.11(1H, d, J=2.1Hz), 13.02(1H, s).

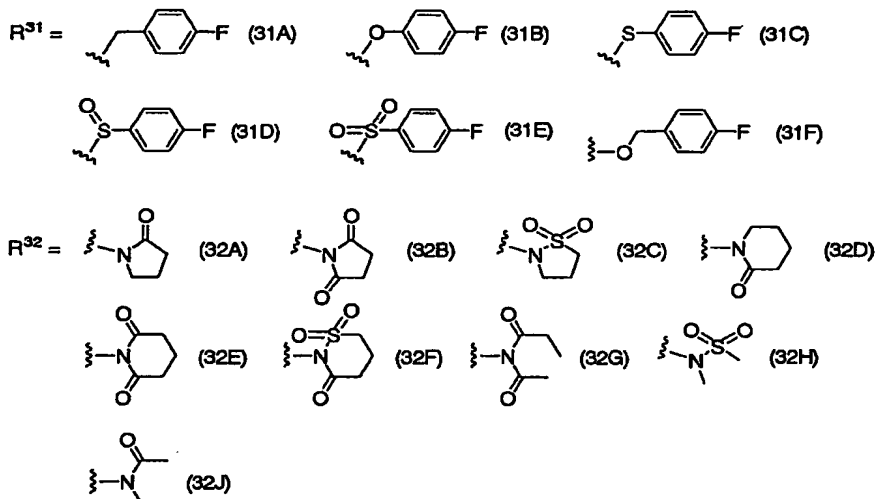
本発明化合物には、以下の化合物も含まれる。以下の化合物は上記実施例と同様に合成することができる。

【化 8 2】



上記化合物の R^{31} 、 R^{32} 及び R^{33} の置換基としては、以下の置換基が挙げられる。

【化 8 3】



R^{33} = COOMe (33A), COOEt (33B), COOiPr (33C), COEt (33D), COCH₂CH₂CH₂OMe (33E)

置換基の好ましい組合わせ (R^{31} , R^{32} , R^{33}) として表わす) としては、以下の組合わせが挙げられる。

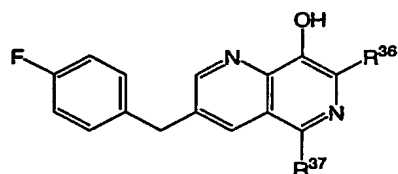
(31A, 32A, 33A), (31A, 32A, 33B), (31A, 32A, 33C), (31A, 32A, 33D), (31A, 32A, 33E), (31A, 32B, 33A), (31A, 32B, 33B), (31A, 32B, 33C), (31A, 32B, 33D), (31A, 32B, 33E), (31A, 32C, 33A), (31A, 32C, 33B), (31A, 32C, 33C), (31A, 32C, 33D), (31A, 32C, 33E), (31A, 32D, 33A), (31A, 32D, 33B), (31A, 32D, 33C), (31A, 32D, 33D), (31A, 32D, 33E), (31A, 32E, 33A), (31A, 32E, 33B), (31A, 32E, 33C), (31A, 32E, 33D), (31A, 32E, 33E), (31A, 3

, 32C, 33D), (31D, 32C, 33E), (31D, 32D, 33A), (31D, 32D, 33B), (31D, 32D, 33C), (31D, 32D, 33D), (31D, 32D, 33E), (31D, 32E, 33A), (31D, 32E, 33B), (31D, 32E, 33C), (31D, 32E, 33D), (31D, 32E, 33E), (31D, 32F, 33A), (31D, 32F, 33B), (31D, 32F, 33C), (31D, 32F, 33D), (31D, 32F, 33E), (31D, 32G, 33A), (31D, 32G, 33B), (31D, 32G, 33C), (31D, 32G, 33D), (31D, 32G, 33E), (31D, 32H, 33A), (31D, 32H, 33B), (31D, 32H, 33C), (31D, 32H, 33D), (31D, 32H, 33E), (31D, 32J, 33A), (31D, 32J, 33B), (31D, 32J, 33C), (31D, 32J, 33D), (31D, 32J, 33E), (31E, 32A, 33A), (31E, 32A, 33B), (31E, 32A, 33C), (31E, 32A, 33D), (31E, 32A, 33E), (31E, 32B, 33A), (31E, 32B, 33B), (31E, 32B, 33C), (31E, 32B, 33D), (31E, 32B, 33E), (31E, 32C, 33A), (31E, 32C, 33B), (31E, 32C, 33C), (31E, 32C, 33D), (31E, 32C, 33E), (31E, 32D, 33A), (31E, 32D, 33B), (31E, 32D, 33C), (31E, 32D, 33D), (31E, 32D, 33E), (31E, 32E, 33A), (31E, 32E, 33B), (31E, 32E, 33C), (31E, 32E, 33D), (31E, 32E, 33E), (31E, 32F, 33A), (31E, 32F, 33B), (31E, 32F, 33C), (31E, 32F, 33D), (31E, 32F, 33E), (31E, 32G, 33A), (31E, 32G, 33B), (31E, 32G, 33C), (31E, 32G, 33D), (31E, 32G, 33E), (31E, 32H, 33A), (31E, 32H, 33B), (31E, 32H, 33C), (31E, 32H, 33D), (31E, 32H, 33E), (31E, 32J, 33A), (31E, 32J, 33B), (31E, 32J, 33C), (31E, 32J, 33D), (31E, 32J, 33E), (31F, 32A, 33A), (31F, 32A, 33B), (31F, 32A, 33C), (31F, 32A, 33D), (31F, 32A, 33E), (31F, 32B, 33A), (31F, 32B, 33B), (31F, 32B, 33C), (31F, 32B, 33D), (31F, 32B, 33E), (31F, 32C, 33A), (31F, 32C, 33B), (31F, 32C, 33C), (31F, 32C, 33D), (31F, 32C, 33E), (31F, 32D, 33A), (31F, 32D, 33B), (31F, 32D, 33C), (31F, 32D, 33D), (31F, 32D, 33E), (31F, 32E, 33A), (31F, 32E, 33B), (31F, 32E, 33C), (31F, 32E, 33D), (31F, 32E, 33E), (31F, 32F, 33A), (31F, 32F, 33B), (31F, 32F, 33C), (31F, 32F, 33D), (31F, 32F, 33E), (31F, 32G, 33A), (31F, 32G, 33B), (31F, 32G, 33C), (31F, 32G, 33D), (31F, 32G, 33E), (31F, 32H, 33A), (31F, 32H, 33B), (31F, 32H, 33C), (31F, 32H, 33D), (31F, 32H, 33E), (31F, 32J, 33A), (31F, 32J, 33B), (31F, 32J, 33C), (31F, 32J, 33D), (31F, 32J, 33E)

なお、 $(R^{31}, R^{32}, R^{33}) = (31A, 32A, 33A)$ は、 R^{31} が 31A であり、 R^{32} が 32A であり、 R^{33} が 33A である化合物を表わす。他の組合わせも同様である。

本発明化合物には、以下の化合物も含まれる。

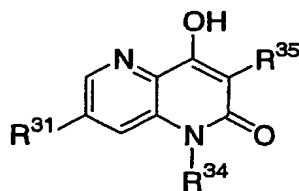
【化 84】



(式中、 R^{36} としては、 $-CO_2Me$, $-CO_2Et$, $-CO_2CH_2CH_2OMe$, $-CONHNMe_2$, $-CONHOMe$, $-CONHCH_2CH_2OMe$, $-CONH_2$, $-CONHMe$, $-CONHEt$, $-CONHiPr$, $-COEt$, $-COMe$, $-COC$, $H_2CH_2CH_2OMe$; R^{37} としては、 $-H$, $-NHCOMe$, $-NHCOEt$, $-NHCOiPr$, $-NHCOPh$, $-NHC$, OCH_2CH_2OMe , $-NHCOCH_2CF_3$, $-NHCONMe_2$, $-NHCOC_2Et$, $-NHCOCH_2COC_2Et$, $-NHC$, $O-cyclo$, Pr , $-NHC$, $O-cycloHex$, $-NMeCOMe$, $-NHSO_2Me$, $-NHSO_2Et$, $-NHSO_2iPr$, $-NHSO_2CH_2CF$, 3 , $-NHSO_2Ph-4F$, $-NHSO_2Bn$, $-NHSO_2NH_2$, $-NHSO_2NHMe$, $-NHSO_2NMe_2$, $-NHSO_2CH_2CH$, $2OMe$, $-NMeSO_2Me$, $-morpholine$, $-NHiBu$, $-piperidine-4-OH$, $-NHBn$, $-OMe$, $-OC$, H_2CH_2OMe , $-OCH_2COOH$, $-OSO_2Me$, $-OSO_2NH_2$, $-SMe$, $-SO_2Me$, $-SO_2NH_2$, $-SO_2NHMe$, $-C\equiv CCH_2OH$, $-C\equiv CCH_2OMe$, $-C\equiv CCOC_2H$, $-C\equiv CCOC_2Me$, $-C\equiv CCONH_2$, $-C\equiv CnPr$, $-C\equiv CPh$, $-C_6H_4-4-F$, $-C_6H_4-4-COOH$, $-CO_2H$, $-CO_2Me$, $-CONH_2$, $-CONHCH_2CH_2OMe$, $-CONHiPr$, $-CO-morpholinyl$, $-COMe$, $-CF_3$)

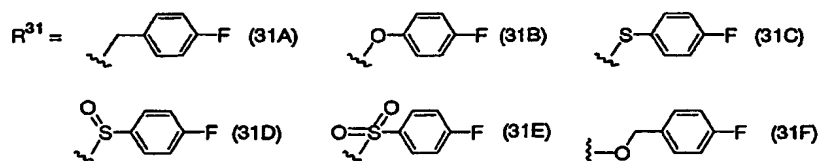
本発明化合物には、以下の化合物も含まれる。以下の化合物は上記実施例と同様に合成することができる。

【化 85】



上記化合物のR³¹、R³⁴及びR³⁵の置換基としては、以下の置換基が挙げられる。

【化86】



$R^{34} = \text{Me (34A), Et (34B), Pr (34C), COMe (34D), SO}_2\text{Me (34E)}$

$R^{35} = \text{COOMe (35A), COOEt (35B), COOiPr (35C), COEt (35D), COCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OMe (35E), CONHMe (35F), CONHEt (35G), CONHCH}_2\text{CH}_2\text{OMe (35H)}$

置換基の好ましい組合わせ (R^{31}, R^{34}, R^{35}) として表わす) としては、以下の組合わせが挙げられる。

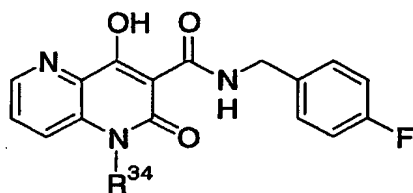
(31A, 34A, 35A), (31A, 34A, 35B), (31A, 34A, 35C), (31A, 34A, 35D), (31A, 34A, 35E), (31A, 34A, 35F), (31A, 34A, 35G), (31A, 34A, 35H), (31A, 34B, 35A), (31A, 34B, 35B), (31A, 34B, 35C), (31A, 34B, 35D), (31A, 34B, 35E), (31A, 34B, 35F), (31A, 34B, 35G), (31A, 34B, 35H), (31A, 34C, 35A), (31A, 34C, 35B), (31A, 34C, 35C), (31A, 34C, 35D), (31A, 34C, 35E), (31A, 34C, 35F), (31A, 34C, 35G), (31A, 34C, 35H), (31A, 34D, 35A), (31A, 34D, 35B), (31A, 34D, 35C), (31A, 34D, 35D), (31A, 34D, 35E), (31A, 34D, 35F), (31A, 34D, 35G), (31A, 34D, 35H), (31A, 34E, 35A), (31A, 34E, 35B), (31A, 34E, 35C), (31A, 34E, 35D), (31A, 34E, 35E), (31A, 34E, 35F), (31A, 34E, 35G), (31A, 34E, 35H), (31B, 34A, 35A), (31B, 34A, 35B), (31B, 34A, 35C), (31B, 34A, 35D), (31B, 34A, 35E), (31B, 34A, 35F), (31B, 34A, 35G), (31B, 34A, 35H), (31B, 34B, 35A), (31B, 34B, 35B), (31B, 34B, 35C), (31B, 34B, 35D), (31B, 34B, 35E), (31B, 34B, 35F), (31B, 34B, 35G), (31B, 34B, 35H), (31B, 34C, 35A), (31B, 34C, 35B), (31B, 34C, 35C), (31B, 34C, 35D), (31B, 34C, 35E), (31B, 34C, 35F), (31B, 34C, 35G), (31B, 34C, 35H), (31B, 34D, 35A), (31B, 34D, 35B), (31B, 34D, 35C), (31B, 34D, 35

D), (31B, 34D, 35E), (31B, 34D, 35F), (31B, 34D, 35G), (31B, 34D, 35H),
(31B, 34E, 35A), (31B, 34E, 35B), (31B, 34E, 35C), (31B, 34E, 35D), (31B
, 34E, 35E), (31B, 34E, 35F), (31B, 34E, 35G), (31B, 34E, 35H), (31C, 34
A, 35A), (31C, 34A, 35B), (31C, 34A, 35C), (31C, 34A, 35D), (31C, 34A, 3
5E), (31C, 34A, 35F), (31C, 34A, 35G), (31C, 34A, 35H), (31C, 34B, 35A),
(31C, 34B, 35B), (31C, 34B, 35C), (31C, 34B, 35D), (31C, 34B, 35E), (31
C, 34B, 35F), (31C, 34B, 35G), (31C, 34B, 35H), (31C, 34C, 35A), (31C, 3
4C, 35B), (31C, 34C, 35C), (31C, 34C, 35D), (31C, 34C, 35E), (31C, 34C,
35F), (31C, 34C, 35G), (31C, 34C, 35H), (31C, 34D, 35A), (31C, 34D, 35B)
, (31C, 34D, 35C), (31C, 34D, 35D), (31C, 34D, 35E), (31C, 34D, 35F), (3
1C, 34D, 35G), (31C, 34D, 35H), (31C, 34E, 35A), (31C, 34E, 35B), (31C,
34E, 35C), (31C, 34E, 35D), (31C, 34E, 35E), (31C, 34E, 35F), (31C, 34E,
35G), (31C, 34E, 35H), (31D, 34A, 35A), (31D, 34A, 35B), (31D, 34A, 35C
) , (31D, 34A, 35D), (31D, 34A, 35E), (31D, 34A, 35F), (31D, 34A, 35G), (3
1D, 34A, 35H), (31D, 34B, 35A), (31D, 34B, 35B), (31D, 34B, 35C), (31D,
34B, 35D), (31D, 34B, 35E), (31D, 34B, 35F), (31D, 34B, 35G), (31D, 34B
, 35H), (31D, 34C, 35A), (31D, 34C, 35B), (31D, 34C, 35C), (31D, 34C, 35
D), (31D, 34C, 35E), (31D, 34C, 35F), (31D, 34C, 35G), (31D, 34C, 35H),
(31D, 34D, 35A), (31D, 34D, 35B), (31D, 34D, 35C), (31D, 34D, 35D), (31D
, 34D, 35E), (31D, 34D, 35F), (31D, 34D, 35G), (31D, 34D, 35H), (31D, 34
E, 35A), (31D, 34E, 35B), (31D, 34E, 35C), (31D, 34E, 35D), (31D, 34E, 3
5E), (31D, 34E, 35F), (31D, 34E, 35G), (31D, 34E, 35H), (31E, 34A, 35A),
(31E, 34A, 35B), (31E, 34A, 35C), (31E, 34A, 35D), (31E, 34A, 35E), (31
E, 34A, 35F), (31E, 34A, 35G), (31E, 34A, 35H), (31E, 34B, 35A), (31E, 3
4B, 35B), (31E, 34B, 35C), (31E, 34B, 35D), (31E, 34B, 35E), (31E, 34B,
35F), (31E, 34B, 35G), (31E, 34B, 35H), (31E, 34C, 35A), (31E, 34C, 35B)
, (31E, 34C, 35C), (31E, 34C, 35D), (31E, 34C, 35E), (31E, 34C, 35F), (3
1E, 34C, 35G), (31E, 34C, 35H), (31E, 34D, 35A), (31E, 34D, 35B), (31E,
34D, 35C), (31E, 34D, 35D), (31E, 34D, 35E), (31E, 34D, 35F), (31E, 34D,

35G), (31E, 34D, 35H), (31E, 34E, 35A), (31E, 34E, 35B), (31E, 34E, 35C), (31E, 34E, 35D), (31E, 34E, 35E), (31E, 34E, 35F), (31E, 34E, 35G), (31E, 34E, 35H), (31F, 34A, 35A), (31F, 34A, 35B), (31F, 34A, 35C), (31F, 34A, 35D), (31F, 34A, 35E), (31F, 34A, 35F), (31F, 34A, 35G), (31F, 34A, 35H), (31F, 34B, 35A), (31F, 34B, 35B), (31F, 34B, 35C), (31F, 34B, 35D), (31F, 34B, 35E), (31F, 34B, 35F), (31F, 34B, 35G), (31F, 34B, 35H), (31F, 34C, 35A), (31F, 34C, 35B), (31F, 34C, 35C), (31F, 34C, 35D), (31F, 34C, 35E), (31F, 34C, 35F), (31F, 34C, 35G), (31F, 34C, 35H), (31F, 34D, 35A), (31F, 34D, 35B), (31F, 34D, 35C), (31F, 34D, 35D), (31F, 34D, 35E), (31F, 34D, 35F), (31F, 34D, 35G), (31F, 34D, 35H), (31F, 34E, 35A), (31F, 34E, 35B), (31F, 34E, 35C), (31F, 34E, 35D), (31F, 34E, 35E), (31F, 34E, 35F), (31F, 34E, 35G), (31F, 34E, 35H)

なお、 $(R^{31}, R^{34}, R^{35}) = (31A, 34A, 35A)$ は、 R^{31} が31Aであり、 R^{34} が34Aであり、 R^{35} が35Aである化合物を表わす。他の組み合わせも同様である。

【化87】



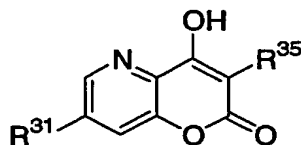
上記化合物の R^{34} の置換基としては、以下の置換基が挙げられる。

【化88】

$R^{34} = \text{Me (34A), Et (34B), Pr (34C), COMe (34D), SO}_2\text{Me (34E)}$

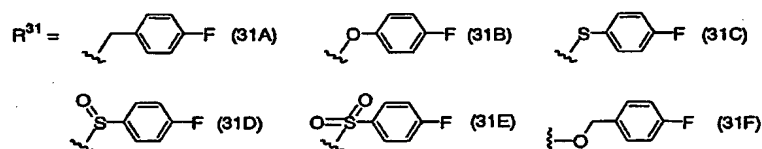
本発明化合物には、以下の化合物も含まれる。以下の化合物は上記実施例と同様に合成することができる。

【化 89】



上記化合物の R^{31} 及び R^{35} の置換基としては、以下の置換基が挙げられる。

【化 90】



R^{35} = COOMe (35A), COOEt (35B), COOPr (35C), COEt (35D), COCH₂CH₂CH₂OMe (35E),
CONHMe (35F), CONHEt (35G), CONHCH₂CH₂OMe (35H)

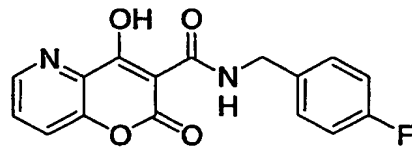
置換基の好ましい組み合わせ ((R^{31} , R^{35})として表わす) としては、以下の組み合わせが挙げられる。

(31A, 35A), (31A, 35B), (31A, 35C), (31A, 35D), (31A, 35E), (31A, 35F),
(31A, 35G), (31A, 35H), (31B, 35A), (31B, 35B), (31B, 35C), (31B, 35D),
(31B, 35E), (31B, 35F), (31B, 35G), (31B, 35H), (31C, 35A), (31C, 35B),
(31C, 35C), (31C, 35D), (31C, 35E), (31C, 35F), (31C, 35G), (31C, 35H),
(31D, 35A), (31D, 35B), (31D, 35C), (31D, 35D), (31D, 35E), (31D, 35F),
(31D, 35G), (31D, 35H), (31E, 35A), (31E, 35B), (31E, 35C), (31E, 35D),
(31E, 35E), (31E, 35F), (31E, 35G), (31E, 35H), (31F, 35A), (31F, 35B),
(31F, 35C), (31F, 35D), (31F, 35E), (31F, 35F), (31F, 35G), (31F, 35H)

なお、(R^{31} , R^{35})=(31A, 35A)は、 R^{31} が31Aであり、 R^{35} が35Aである化合物を表わす。他の組み合わせも同様である。

本発明化合物には、以下の化合物も含まれる。以下の化合物は上記実施例と同様に合成することができる。

【化91】



試験例

本発明化合物のインテグラーゼ阻害作用を以下に示すアッセイ法に基づき調べた。

(1) DNA溶液の調製

アマシャムファルマシア社により合成された以下の各DNAを、KTEバッファー液(組成: 100mM KCl, 1mM EDTA, 10mM Tris-塩酸 (pH 7.6)) に溶解させることにより、基質DNA溶液 (2pmol/ml) およびターゲットDNA溶液 (5pmol/ml) を調製した。各溶液は、一旦煮沸後、ゆるやかに温度を下げて相補鎖同士をアニーリングさせてから用いた。

(基質DNA配列)

5'- Biotin-ACC CTT TTA GTC AGT GTG GAA AAT CTC TAG CAG T-3'

3'- GAA AAT CAG TCA CAC CTT TTA GAG ATC GTC A-5'

(ターゲットDNA配列)

5'- TGA CCA AGG GCT AAT TCA CT-Dig-3'

3'-Dig-ACT GGT TCC CGA TTA AGT GA -5'

(2) 阻害率 (IC₅₀値) の測定

Streptavidin (Vector Laboratories社製) を0.1M炭酸バッファー液(組成: 90mM Na₂CO₃, 10mM NaHCO₃) に溶かし、濃度を 40 μg/mlにした。この溶液、各 50 μlをイムノプレート (NUNC社製) のウエルに加え、4℃で一夜静置、吸着させる。次に各ウエルをリン酸バッファー(組成: 13.7mM NaCl, 0.27mM KCl, 0.43mM Na₂HPO₄, 0.14mM KH₂PO₄) で2回洗浄後、1% スキムミルクを含むリン酸バッファー 300 μlを加え、30分間ブロッキングした。さらに各ウエルをリン酸バッファーで2回洗浄後、基質DNA溶液 (2pmol/ml) 50 μlを加え、振盪下

、室温で30 分間吸着させた後、リン酸バッファーで2 回、次いで蒸留水で1 回洗淨した。

次に上記方法で調製した各ウエルに、バッファー（組成：150mM MOPS (pH7.2) , 75mM MnCl₂, 50mM 2-mercaptoethanol, 25% glycerol, 500 μ g/ml bovine serum albumin -fraction V) 12 μ l、ターゲットDNA (5pmol/ml) 1 μ lおよび蒸留水32 μ lから調製した反応溶液45 μ lを加えた。さらに各ウエルに被検化合物のDMSO溶液6 μ lを加え、ポジティブコントロール(PC)としてのウエルには、DMSO 6 μ lを加える。次にインテグラーゼ溶液 (30 pmol) 9 μ lを加え、良く混合した。ネガティブコントロール (NC) としてのウエルには、希釈液（組成：20mM MOPS (pH7.2), 400mM potassium glutamate, 1mM EDTA, 0.1% NP-40, 20% glycerol, 1mM DTT, 4M urea) 9 μ lを加えた。

各プレートで30 $^{\circ}$ Cで1時間インキュベート後、反応液を捨て、リン酸バッファーで2回洗淨した。次にアルカリフォスファターゼ標識した抗ジゴキシゲニン抗体（ヒツジFabフラグメント：ペーリンガー社製）を100 μ l加え、30 $^{\circ}$ Cで1時間結合させた後、0.05 % Tween20を含むリン酸バッファーで2回、リン酸バッファーで1回、順次洗淨した。次に、アルカリフォスファターゼ呈色バッファー（組成：10mMパラニトロフェニルホスフェート (Vector Laboratories社製), 5mM MgCl₂, 100mM NaCl, 100mM Tris-塩酸(pH 9.5)) を150 μ l加えて30 $^{\circ}$ Cで2時間反応させ、1N NaOH溶液50 μ lを加え反応を止めた後、各ウエルの吸光度 (OD405nm) を測定し、以下の計算式に従い阻害率を求めた。

$$\text{阻害率 (\%)} = 100[1 - \{(C \text{ abs.} - NC \text{ abs.}) / (PC \text{ abs.} - NC \text{ abs.})\}]$$

C abs. ; 化合物のウエルの吸光度

NC abs. : NCの吸光度

PC abs. : PCの吸光度

次にIC₅₀値は、上記の阻害率を用いて以下の計算式で求められる。

すなわち阻害率50 %をはさむ2点の濃度において、x μ g/mlの濃度で阻害率X %、y μ g/mlの濃度で阻害率Y %をそれぞれ示す時、IC₅₀ (μ g/ml) = $x - [(X - 50) / (x - y) / (X - Y)]$ となる。

阻害率50 %に相当する化合物濃度 (IC₅₀) を以下の表に示す。表中の化合

物 No. は実施例の化合物 No. を示す。

【表 1】

化合物	MIA, IC50 (ug/ml)	化合物	MIA, IC50 (ug/ml)
I-2	0.12	A-2	0.13
I-1	0.11	A-22	0.19
I-4	0.12	A-9	0.09
I-3	0.14	A-10	0.14
I-7	0.24	A-19	0.12
I-5	0.20	A-15	0.29
I-6	0.17	A-18	0.24
I-8	0.13		
I-9	0.28		
I-10	0.48		
I-12	0.50		
I-13	0.37		
I-14	0.44		
I-16	0.16		
I-15	0.66		
I-19	0.43		

上記に示した化合物以外の本発明化合物も、上記同様、あるいはそれ以上のインテグラーゼ阻害活性を示した。

また、本発明化合物は、代謝に対する安定性が高く、優れたインテグラーゼ阻害剤である。

製剤例

以下に示す製剤例 1～8 は例示にすぎないものであり、発明の範囲を何ら限定することを意図するものではない。「活性成分」なる用語は、本発明化合物、その互変異性体、それらのプロドラッグ、それらの製薬的に許容される塩又はそれらの溶媒和物を意味する。

(製剤例 1)

硬質ゼラチンカプセルは次の成分を用いて製造する：

用量

	(mg / カプセル)
活性成分	250
デンプン (乾燥)	200
ステアリン酸マグネシウム	10
合計	460 mg

(製剤例 2)

錠剤は下記の成分を用いて製造する:

	用量 (mg / 錠剤)
活性成分	250
セルロース (微結晶)	400
二酸化ケイ素 (ヒューム)	10
ステアリン酸	5
合計	665 mg

成分を混合し、圧縮して各重量 665 mg の錠剤にする。

(製剤例 3)

以下の成分を含有するエアロゾル溶液を製造する:

	重量
活性成分	0.25
エタノール	25.75
プロペラント 22 (クロロジフルオロメタン)	74.00
合計	100.00

活性成分とエタノールを混合し、この混合物をプロペラント 22 の一部に加え、
-30℃に冷却し、充填装置に移す。ついで必要量をステンレススチール容器
へ供給し、残りのプロペラントで希釈する。バブルユニットを容器に取り付ける。

(製剤例 4)

活性成分 60 mg を含む錠剤は次のように製造する:

活性成分	60 mg
------	-------

デンプン	45mg
微結晶性セルロース	35mg
ポリビニルピロリドン (水中10%溶液)	4mg
ナトリウムカルボキシメチルデンプン	4.5mg
ステアリン酸マグネシウム	0.5mg
滑石	1mg
合計	150mg

活性成分、デンプン、およびセルロースはNo. 45メッシュU. S. のふるいにかけて、十分に混合する。ポリビニルピロリドンを含む水溶液を得られた粉末と混合し、ついで混合物をNo. 14メッシュU. S. のふるいに通す。このようにして得た顆粒を50℃で乾燥してNo. 18メッシュU. S. のふるいに通す。あらかじめNo. 60メッシュU. S. のふるいに通したナトリウムカルボキシメチルデンプン、ステアリン酸マグネシウム、および滑石をこの顆粒に加え、混合した後、打錠機で圧縮して各重量150mgの錠剤を得る。

(製剤例5)

活性成分80mgを含むカプセル剤は次のように製造する:

活性成分	80mg
デンプン	59mg
微結晶性セルロース	59mg
ステアリン酸マグネシウム	2mg
合計	200mg

活性成分、デンプン、セルロース、およびステアリン酸マグネシウムを混合し、No. 45メッシュU. S. のふるいを通して硬質ゼラチンカプセルに200mgずつ充填する。

(製剤例6)

活性成分225mgを含む坐剤は次のように製造する:

活性成分	225mg
飽和脂肪酸グリセリド	2000mg
合計	2225mg

活性成分を No. 60 メッシュ U. S. のふるいに通し、あらかじめ必要最小限に加熱して融解させた飽和脂肪酸グリセリドに懸濁する。ついでこの混合物を、みかけ 2 g の型に入れて冷却する。

(製剤例 7)

活性成分 50 mg を含む懸濁剤は次のように製造する:

活性成分	50 mg
ナトリウムカルボキシメチルセルロース	50 mg
シロップ	1.25 ml
安息香酸溶液	0.10 ml
香料	q. v.
色素	q. v.
精製水を加え合計	5 ml

活性成分を No. 45 メッシュ U. S. のふるいにかけて、ナトリウムカルボキシメチルセルロースおよびシロップと混合して滑らかなペーストにする。安息香酸溶液および香料を水の一部で希釈して加え、攪拌する。ついで水を十分量加えて必要な体積にする。

(製剤例 8)

静脈用製剤は次のように製造する:

活性成分	100 mg
飽和脂肪酸グリセリド	1000 ml

上記成分の溶液は通常、1 分間に 1 ml の速度で患者に静脈内投与される。

【発明の効果】

本発明化合物は、インテグラーゼ阻害活性を有し、抗ウイルス薬、抗 HIV 薬等として、エイズ等の治療に有効である。

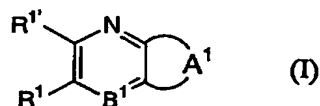
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 抗ウイルス作用を有する新規化合物、更に詳しくは、HIVインテグラーゼ阻害活性を有するヘテロ環化合物及びそれを含有する医薬、特に抗HIV薬を提供する。

【解決手段】 一般式 (I) :

【化1】



[式中、B¹は-C (R²) = または-N= ; R^{1'} は水素等 ; R¹およびR²の一方は、式 : -Z¹-Z²-Z³-R⁵ (式中、Z¹及びZ³はそれぞれ独立して単結合、置換されていてもよいアルキレン等 ; Z²は単結合、置換されていてもよいアルキレン等 ; R⁵は置換されていてもよいアリール、置換されていてもよいヘテロアリール等) で示される基、他方は水素 ; -A¹-は、-C (-Y) = C (-R^A) -C (-R³) = C (-R⁴) -等 (式中、Yは-OH等 ; R^Aは、-COR⁷ (式中、R⁷はヒドロキシ等) 等 ; R³およびR⁴の一方は、カルボキシ等、他方は水素等)] で示される化合物、そのプロドラッグ、それらの製薬上許容される塩又はそれらの溶媒和物

【選択図】 なし

特願2003-121726

出願人履歴情報

識別番号

[000001926]

1. 変更年月日
[変更理由]

1990年 8月23日

新規登録

住 所
氏 名

大阪府大阪市中央区道修町3丁目1番8号
塩野義製薬株式会社

Rec'd PCT/PTO 10 FEB 2005

10/524281

EP-Patent appl. 03 79 5216.5

1

PATENT OFFICE

JAPANESE GOVERNMENT

This is to certify that the annexed is a true copy of
the following application as filed with this Office.

Date of Application: April 25, 2003

Application Number: Patent Application No. 2003-121726

Applicant : Shionogi & Co., Ltd.

August 15, 2003

Commissioner, Yasuo IMAI

Japan Patent Office (Seal)

Document Name: Application for Patent

Docket No.: 03P00030

Filing Date: April 25, 2003

Addressee: Commissioner, Patent Office

International Patent
Classification: A61K 31/4184
C07D235/00

Inventor:

Address: c/o Shionogi & Co., Ltd., 12-4,
Sagisu 5-chome, Fukushima-ku,
Osaka-shi, Osaka-fu

Name: Hitoshi MURAI

Inventor:

Address: c/o Shionogi & Co., Ltd., 12-4,
Sagisu 5-chome, Fukushima-ku,
Osaka-shi, Osaka-fu

Name: Takeshi ENDO

Inventor:

Address: c/o Shionogi & Co., Ltd., 12-4,
Sagisu 5-chome, Fukushima-ku,
Osaka-shi, Osaka-fu

Name: Noriyuki KUROSE

Applicant:

Identification No.: 000001926

Name: Shionogi & Co., Ltd.

Agent:

Identification No.: 100108970

Patent Attorney:

Name: Hideaki YAMAUCHI

Telephone Number: 06-6455-2056

Agent Appointed:

Identification No.: 100113789

Patent Attorney:

Name: Kenichi SUGITA

Telephone Number: 06-6455-2056

Priority based on previous application:

Application No.: 2002-235582

Filing Date: August 13, 2002

Priority based on previous application:

Application No.: 2002-245772

Filing Date: August 26, 2002

Payment of Fees:

Prepayment Book No.: 044602

Amount to be paid: ¥21,000

Attached Document:

Item: Specification 1 copy

Item: Abstract 1 copy

Registration No.
of General Power: 9720909

Registration No.
of General Power: 9905998

Request for proof
transmission: Yes

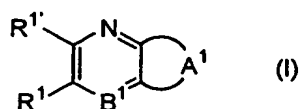
Document Name: Specification

Title of the Invention: Heterocyclic Compounds Having
Inhibitory Activities against
HIV Integrase

Claims:

1. A compound of general formula (I):

[Chemical formula 1]

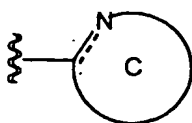


[wherein B¹ is -C(R²)= or -N=; one of R¹ and R² is a group of formula: -Z¹-Z²-Z³-R⁵ (wherein Z¹ and Z³ each are independently a single bond, optionally substituted alkylene or optionally substituted alkenylene; Z² is a single bond, optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene, -CH(OH)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂-, -O-, -N(R⁶)-, -N(R⁶)CO-, -CON(R⁶)-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)- or -CO-; R⁶ is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; R⁵ is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl or optionally substituted heterocycle), and the other is hydrogen or a substituent selected from Substituent Group A;

R^{1'} is hydrogen or a substituent selected from Substituent Group A; -A¹- is -C(-Y)=C(-R^A)-C(-R³)=C(-R⁴)-, -C(-Y)=C(-R^A)-C(-R³)=N-, -C(-Y)=C(-R^A)-C(=X)-N(-R⁴)-, -C(-Y)=C(-R^A)-N=C(-R⁴)-, -C(-Y)=C(-R^A)-C(-R³)-C(-R⁴)-, -C(-Y)=C(-R^A)-O-C(-R⁴)-, -C(-Y)=C(-R^A)-C(-R³)-O-, -C(-Y)=C(-R^A)-O-, or -C(-Y)=C(-R^A)-C(=X)-O- (in which X is oxygen or sulfur; Y is -OH, -SH or -NH₂; R^A is -C(=Z)R⁷ (wherein Z is oxygen or

sulfur; R^7 is a substituent selected from Substituent Group A), $-NHOH$, $-N=NR^{10}$ (wherein R^{10} is hydrogen, alkyl, acyl, aralkyl, aryl or heteroaryl), $-NHSO_2R^{12}$ (where, R^{12} is alkyl, aryl, aralkyl, hydroxy or amino), $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)(R^{13})$ (wherein R^{13} is alkyl, aryl or aralkyl), or a group of formula:

[Chemical formula 2]



(wherein Ring C is a nitrogen-containing heteroaromatic ring group optionally substituted by one to four of substituents selected from Substituent Group A or a by substituent represented by formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ (wherein Z^1 , Z^2 , Z^3 and R^5 are as defined above));

R^3 and R^4 are each independently a substituent selected from Substituent Group A or hydrogen;

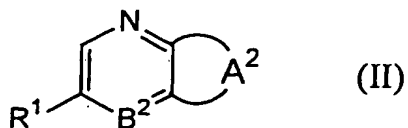
said Substituent Group A is a group consisting of halogen, optionally substituted alkoxycarbonyl, carboxy, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, alkoxyalkyl, nitro, hydroxy, hydroxyalkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, alkylsulfonyl, alkyloxysulfonyl, optionally substituted amino, optionally substituted aminosulfonyl, alkylthio, alkylthioalkyl, haloalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, oxo, thioxo, alkylenedioxy, alkylene, alkenylene, nitroso, azido, amidino, guanidine, cyano, isocyano, mercapto, optionally substituted carbamoyl, optionally substituted carbamoylalkyl, optionally substituted sulfamoyl, sulfoamino, sulfo, formyl, alkyl-carbonyl, alkylcarbonyloxy, hydrazino, morpholino,

phosphono, phosphinico, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaralkyl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted heterocycleoxy, optionally substituted arylthio, optionally substituted heteroarylthio, optionally substituted aralkyloxy, optionally substituted heteroaralkyloxy, optionally substituted aralkylthio, optionally substituted heteroaralkylthio, optionally substituted aryloxyalkyl, optionally substituted heteroaryloxyalkyl, optionally substituted arylthioalkyl, optionally substituted heteroarylthioalkyl, optionally substituted arylsulfonyl, optionally substituted heteroarylsulfonyl, optionally substituted aralkylsulfonyl, optionally substituted heteroaralkylsulfonyl, optionally substituted alkylcarbonyl alkyl, optionally substituted arylcarbonyl alkyl, alkylsulfonyloxy, sulfamoyloxy and optionally substituted arylcarbonyl);

provided that (1) when $-A^1-$ is $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$, R^A is not a substituted carbamoyl; (2) when $-A^1-$ is $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$, R^4 is hydrogen; and (3) when $-A^1-$ is $-C(-Y)=C(-R^A)-N=C(-R^4)-$, R^A is not an optionally substituted carbamoyl], a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

2. A compound of the general formula (II):

[Chemical formula 3]



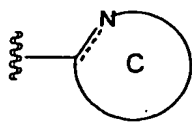
[wherein B^2 is $-C(R^{2'})=$ or $-N=$;

One of R^1 and $R^{2'}$ is a group of formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ (wherein Z^1 , Z^2 , Z^3 and R^5 are as defined in claim 1) and the other is hydrogen;

$-A^2-$ is $-C(-Y)=C(-R^8)-C(-R^{24})=C(-R^{25})-$, $-C(-Y)=C(-R^8)-C(-R^{24})=N-$, $-C(-Y)=C(-R^8)-C(=X)-N(-R^{25})-$, $-C(-Y)=C(-R^8)-N=C(-R^{25})-$, $-C(-Y)=C(-R^8)-C(-R^{24})-C(-R^{25})-$, $-C(-Y)=C(-R^8)-O-C(-R^{25})-$, $-C(-Y)=C(-R^8)-C(-R^{24})-O-$, $-C(-Y)=C(-R^8)-O-$, or $-C(-Y)=C(-R^8)-C(=X)-O-$ (wherein X and Y are as defined in claim 1;

R^8 is $-C(=O)R^{26}$ (wherein R^{26} is hydroxy, alkoxy, alkyl, or optionally substituted aryl), $-CON(R^8)(R^9)$ (wherein R^8 and R^9 are each independently hydrogen, alkyl, aralkyl or acyl), $-NHOH$, $-N=NR^{10}$ (wherein R^{10} is hydrogen, alkyl, acyl, aralkyl, aryl or heteroaryl), $-NHSO_2R^{12}$ (wherein R^{12} is alkyl, aryl, aralkyl, hydroxy or amino), $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)(R^{13})$ (wherein R^{13} is alkyl, aryl or aralkyl), or a group of formula:

[Chemical formula 4]



(wherein ring C is as defined 1 above);

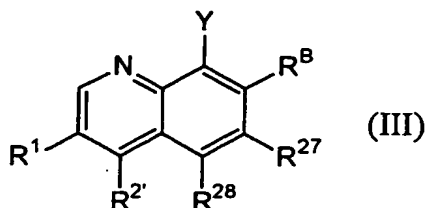
one of R^{24} and R^{25} is carboxy, $-N(R^{14})(R^{15})$ (wherein R^{14} and R^{15} are each independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, $-(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ (wherein R^{16} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-C(=O)R^{17}$ (wherein R^{17} is hydrogen, hydroxy, alkoxy, alkyl, haloalkyl, optionally substituted amino, or optionally substituted aryl), $-C(=S)R^{17}$ (wherein R^{17} is as defined above), or $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino) or R^{14} and R^{15} are combined to form optionally substituted thioamidino, or R^{14} and R^{15} combined

with adjacent nitrogen atom form a nitrogen-containing heterocycle optionally having a sulfur atom in the cycle), $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (wherein R^{18} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (wherein R^{19} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-SO_2R^{20}$ (wherein R^{20} is alkyl or hydroxy), $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino), $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)(R^{22})$ (wherein R^{22} is alkyl), haloalkyl, or $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (where, R^{23} is alkyl or optionally substituted aryl); and the other is hydrogen or heterocycle;

provided that (1) when $-A^2-$ is $-C(-Y)=C(-R^8)-C(-R^{24})=C(-R^{25})-$, R^8 is not optionally substituted carbamoyl; and (2) when $-A^2-$ is $-C(-Y)=C(-R^8)-N=C(-R^{25})$, R^8 is not optionally substituted carbamoyl], a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

3. A compound of claim 1 represented by General formula (III):

[Chemical formula 5]



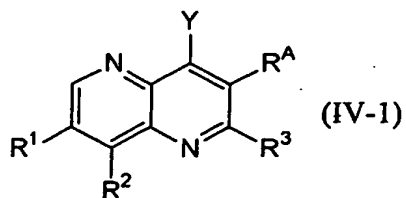
(wherein Y, R^8 , R^1 , and R^{21} are as defined in claim 2; one of R^{27} and R^{28} is carboxy, $-N(R^{14})(R^{15})$ (wherein R^{14} and R^{15} are each independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, $-(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ (wherein R^{16} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-C(=O)R^{17}$ (wherein R^{17} is hydrogen, hydroxy, alkoxy, alkyl, haloalkyl, or optionally substituted aryl), $-C(=S)R^{17}$ (wherein R^{17} is as defined above), or $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino), or alternatively R^{14} and R^{15}

are combined to form optionally substituted thioamidino group or R^{14} and R^{15} are combined together with the adjacent nitrogen to form a nitrogen-containing heterocycle optionally having a sulfur atom in its ring), $-(CH_2)_{0-3}OR^{16}$ (wherein R^{16} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-(CH_2)_1-CONHR^{19}$ (wherein R^{19} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-SO_2R^{20}$ (wherein R^{20} is alkyl or hydroxy), $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino), $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)(R^{22})$ (wherein R^{22} is alkyl), haloalkyl, or $-(CH_2)_1-COR^{23}$ (wherein R^{23} is alkyl or optionally substituted aryl); and

the other is hydrogen or heterocycle)], a prodrug, pharmaceutically acceptable or solvate thereof.

4. A compound of claim 1, represented by general formula (IV-1):

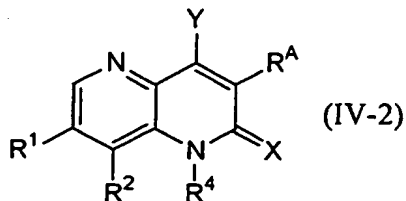
[Chemical formula 6]



(wherein Y , R^A , R^1 , R^2 , and R^3 are as defined in claim 1), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

5. A compound of claim 1, represented by general formula (IV-2):

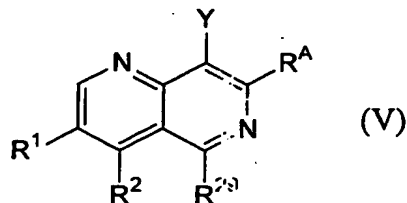
[Chemical formula 7]



(wherein X, Y, RA, R1, R2, and R4 are as defined in claim 1),
a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate
thereof.

6. A compound of claim 1, represented by general
formula (V):

[Chemical formula 8]



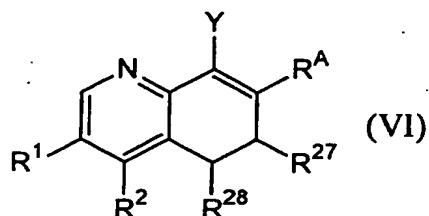
[wherein Y, RA, R1, and R2 are as defined in claim 1;

R²⁹ is carboxy, -N(R¹⁴)(R¹⁵) (wherein R¹⁴ and R¹⁵ are
each independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, -(CH₂)₁₋₃OR¹⁶
(wherein R¹⁶ is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), -C(=O)R¹⁷
(wherein R¹⁷ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, alkyl, haloalkyl,
or optionally substituted aryl), -C(=S)R¹⁷ (wherein R¹⁷ is
as defined above), or -SO₂R²¹ (wherein R²¹ is alkyl or
optionally substituted amino) or R¹⁴ and R¹⁵ combined
together form an optionally substituted thioamidino group,
or R¹⁴ and R¹⁵ combined together with the adjacent nitrogen
atom form a nitrogen-containing heterocycle optionally
having a sulfur atom in its ring), -(CH₂)₀₋₃OR¹⁸ (wherein R¹⁸
is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), -(CH₂)₁₋₃CONHR¹⁹ (wherein
R¹⁹ is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), -SO₂R²⁰ (wherein R²⁰

is alkyl or hydroxy), $-\text{SO}_2\text{R}^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino), $-\text{PO}(\text{OH})_2$, $-\text{PO}(\text{OH})(\text{R}^{22})$ (wherein R^{22} is alkyl), haloalkyl, or $-(\text{CH}_2)_{1-3}\text{COR}^{23}$ (where, R^{23} is alkyl or optionally substituted aryl)] , a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

7. A compound of claim 1, represented by general formula (VI):

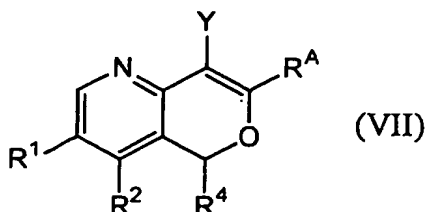
[Chemical formula 9]



(wherein Y, R^A , R^1 , and R^2 are as defined in claim 1; R^{27} and R^{28} are as defined in claim 3), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

8. A compound of claim 1, represented by general formula (VII):

[Chemical formula 10]

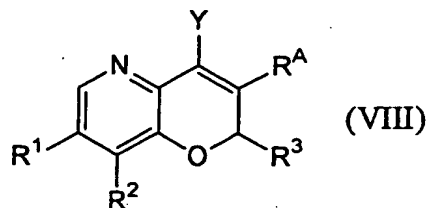


(wherein Y, R^A , R^1 , R^2 and R^4 are as defined in claim 1), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

9. A compound of claim 1, represented by general

formula (VIII):

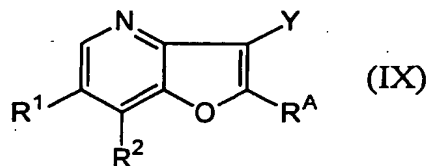
[Chemical formula 11]



(wherein Y, RA, R1, R2 and R3 are as defined in claim 1), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

10. A compound of claim 1, represented by general formula (IX):

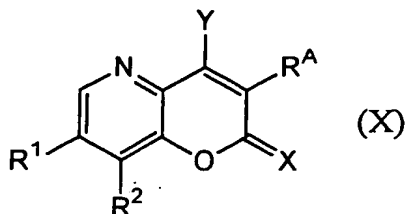
[Chemical formula 12]



(wherein Y, RA, R1 and R2 are as defined in claim 1), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

11. A compound of claim 1, represented by general formula (X):

[Chemical formula 13]



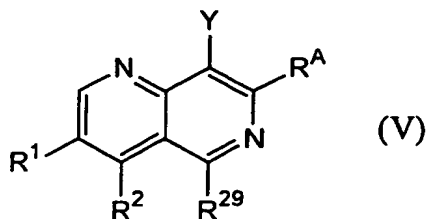
(wherein X, Y, RA, R1 and R2 are as defined in claim 1), a

prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

12. A compound of claim 1, wherein R^3 or R^4 is a carboxy or $-N(R^{14})(R^{15})$ (wherein R^{14} and R^{15} are each independently hydrogen, alkyl, acyl or $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino), or R^{14} and R^{15} are combined together with the adjacent nitrogen atom to form a nitrogen-containing heterocycle optionally having a sulfur atom in its ring), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

13. A compound of claim 1, wherein R^3 or R^4 is $-N(R^{14})(R^{15})$ (wherein R^{14} and R^{15} are each independently hydrogen, alkyl, acyl or $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino), or R^{14} and R^{15} are combined together with the adjacent nitrogen atom to form a nitrogen-containing heterocycle optionally having a sulfur atom in its ring), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

14. A compound of claim 6, represented by formula:
[Chemical formula 14]



(wherein R^1 is a group of formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ (where, Z^1 , Z^2 , Z^3 and R^5 are as defined in claim 1); R^2 is hydrogen; R^{29} is hydrogen, halogen, optionally substituted amino,

optionally substituted alkoxy, alkylsulfonyloxy, sulfamoyloxy, alkylthio, alkylsulfonyl, optionally substituted sulfamoyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aryl, carboxy, alkoxycarbonyl, optionally substituted carbamoyl, acyl or optionally substituted alkyl; R^A is a group of formula: $-C(=O)-R^7$ (wherein R^7 is hydroxy, optionally substituted alkoxy, optionally substituted amino or optionally substituted alkyl; and Y is hydroxy), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

15. A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of claims 1 to 14, or a prodrug, pharmaceutically acceptable salt or solvate thereof, as an active ingredient.

16. A pharmaceutical composition of claim 15, which is an enzyme-inhibiting agent.

17. A pharmaceutical composition of claim 16, which is a nucleic acid-related enzyme-inhibiting agent.

18. A pharmaceutical composition of claim 17, which is an HIV integrase-inhibiting agent.

19. A pharmaceutical composition of claim 15, which is an anti-HIV agent.

20. A pharmaceutical composition of claim 15, which is an AIDS or AIDS-related complication-preventing or -treating agent.

21. A mixed composition for anti-HIV comprising a pharmaceutical composition of claim 18, a reverse transcriptase inhibitor and/or a protease inhibitor.

22. A pharmaceutical composition of claim 18, which has an action for enhancing an anti-HIV activity of a reverse transcriptase inhibitor and/or a protease inhibitor.

23. A method for preventing or treating AIDS or AIDS-related complications, which comprises administering the pharmaceutical composition of claim 15.

24. Use of a compound of any one of claims 1 to 14 for preparing a pharmaceutical composition for preventing or treating AIDS or AIDS-related complications.

Detailed Description of the Invention:

[0001]

Field of the Invention:

The present invention relates to a novel compound having an antiviral activity, more particularly a heterocyclic compound having an inhibitory activity against HIV integrase, and a pharmaceutical composition comprising the same, especially an anti-HIV drug.

[0002]

Prior Art:

Among viruses, human immunodeficiency virus (HIV), a kind of retrovirus, is known to cause acquired immunodeficiency syndrome (AIDS). The therapeutic agent for AIDS is mainly selected from a group of reverse

transcriptase inhibitors (e.g., AZT, 3TC) and protease inhibitors (e.g., Indinavir), but they are proved to cause side effects such as nephropathy and the emergence of resistant viruses. Thus, the development of anti-HIV agents having other mechanisms of action has been desired.

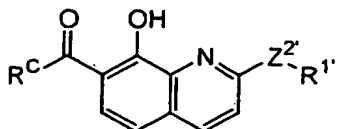
A combination therapy is reported to be effective in the treatment for AIDS because of the frequent emergence of the resistant mutants (Balzarini, J. et al, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1996, 93, p13152-13157). Reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors are clinically used as anti-HIV agents, but agents having the same mechanism of action often exhibit cross-resistance or only an additive effect. Therefore, anti-HIV agents having a different mechanism of action have been desired.

Some integrase inhibitors have recently been reported, for example, 1,3-dioxo butenoic acids, 1,3-propandione, etc. (WO99/50245, WO99/62520, WO99/62897, WO99/62513, WO00/39086 and WO01/00578).

Also, the integrase inhibitors having a similar structure to the present compound have been known (WO2002/30426, WO2002/30930, WO2002/30931 and WO2002/36734).

Benzimidazole derivatives that are anti-platelet agents having a similar structure to the present compound are disclosed (Chem. Pharm. Bull. 42(3) 560-569 (1994)).

Further, as a compound having HIV integrase inhibitory activity, a compound of the following formula is disclosed: [Chemical formula 15]



(wherein R^c is hydroxy or alkoxy, Z^{2'} is alkylene or

alkenylene, R^{1'} is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl) (WO98/45269 and J. Med. Chem. 2000, 43, 1533-1540).

Furthermore, 5-benzyl-7-acetyl-8-hydroxyquinoline and 5-phenyl-7-acetyl-8-hydroxyquinoline are disclosed (USP No. 3113135).

[0003]

Subject Matter to be Achieved by the Invention:

Under the above circumstance, the development of a novel integrase inhibitor has been desired.

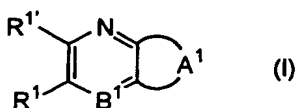
[0004]

Means for Solving the Problems:

[0005]

The present inventors investigated and found a compound of the following formula (hereinafter called "compound of the present invention"), i.e., a novel nitrogen-containing heteroaromatic compound of formula (I); a prodrug, a pharmaceutical acceptable salt or a solvate thereof, which has an integrase inhibiting activity:

[Chemical formula 16]



Further, the inventors also found that compounds of the present invention and medicines containing the compounds are useful as antivirals, antiretrovirals, anti-HIV, anti-HIV-1 (Human T Cell leukemia virus type 1) agent, anti-FIV (Feline immunodeficiency virus) agent, anti-SIV (Simian immunodeficiency virus) agent, especially as anti-HIV agents and integrase inhibitors. Thus, the present invention is accomplished.

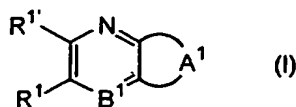
The present invention provides these compounds,

prodrugs thereof, pharmaceutically acceptable salts or solvates thereof, and pharmaceutical compositions, antiviral agents, anti-HIV agents, integrase inhibitors, or anti-HIV mixed compositions, which contain the compounds as active ingredients. These are useful not only as anti-HIV agents, but also as anti-AIDS agents, i.e., for treating AIDS and AIDS-related clinical symptoms, e.g., AIDS-related complications (ARC), progressive generalization lymphadenia (PGL), Kaposi's sarcoma, Pneumocystis carinii pneumonia, cataplectic purpura thrombocytopenica, AIDS-related neurological syndromes, e.g., AIDS dementia complications, AIDS encephalopathy, disseminated sclerosis ortropical paraplegia, as well as anti HIV antibody-positive and HIV-positive syndrome including those in silent patients.

Thus, the present invention relates to:

(1) A compound of general formula (I):

[Chemical formula 17]

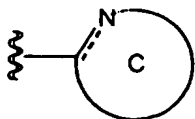


[wherein B¹ is -C(R²)= or -N=; one of R¹ and R² is a group of formula: -Z¹-Z²-Z³-R⁵ (wherein Z¹ and Z³ each are independently a single bond, optionally substituted alkylene or optionally substituted alkenylene; Z² is a single bond, optionally substituted alkylene, optionally substituted alkenylene, -CH(OH)-, -S-, -SO-, -SO₂-, -SO₂N(R⁶)-, -N(R⁶)SO₂-, -O-, -N(R⁶)-, -N(R⁶)CO-, -CON(R⁶)-, -C(=O)-O-, -O-C(=O)- or -CO-; R⁶ is hydrogen, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkenyl, optionally substituted aryl or optionally substituted heteroaryl; R⁵ is optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted cycloalkyl,

optionally substituted cycloalkenyl or optionally substituted heterocycle), and the other is hydrogen or a substituent selected from Substituent Group A;

$R^{1'}$ is hydrogen or a substituent selected from Substituent Group A; $-A^1-$ is $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$, $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=N-$, $-C(-Y)=C(-R^A)-C(=X)-N(-R^4)-$, $-C(-Y)=C(-R^A)-N=C(-R^4)-$, $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)-C(-R^4)-$, $-C(-Y)=C(-R^A)-O-C(-R^4)-$, $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)-O-$, $-C(-Y)=C(-R^A)-O-$, or $-C(-Y)=C(-R^A)-C(=X)-O-$ (in which X is oxygen or sulfur; Y is $-OH$, $-SH$ or $-NH_2$; R^A is $-C(=Z)R^7$ (wherein Z is oxygen or sulfur; R^7 is a substituent selected from Substituent Group A), $-NHOH$, $-N=NR^{10}$ (wherein R^{10} is hydrogen, alkyl, acyl, aralkyl, aryl or heteroaryl), $-NHSO_2R^{12}$ (where, R^{12} is alkyl, aryl, aralkyl, hydroxy or amino), $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)(R^{13})$ (wherein R^{13} is alkyl, aryl or aralkyl), or a group of formula:

[Chemical formula 18]



(wherein Ring C is a nitrogen-containing heteroaromatic ring group optionally substituted by one to four of substituents selected from Substituent Group A or a by substituent represented by formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ (wherein Z^1 , Z^2 , Z^3 and R^5 are as defined above));

R^3 and R^4 are each independently a substituent selected from Substituent Group A or hydrogen;

said Substituent Group A is a group consisting of halogen, optionally substituted alkoxy carbonyl, carboxy, optionally substituted alkyl, optionally substituted alkoxy, alkoxyalkyl, nitro, hydroxy, hydroxyalkyl, optionally

substituted alkenyl, optionally substituted alkynyl, alkylsulfonyl, alkyloxysulfonyl, optionally substituted amino, optionally substituted aminosulfonyl, alkylthio, alkylthioalkyl, haloalkyl, haloalkoxy, haloalkoxyalkyl, cycloalkyl, cycloalkenyl, oxo, thioxo, alkylenedioxy, alkylene, alkenylene, nitroso, azido, amidino, guanidine, cyano, isocyano, mercapto, optionally substituted carbamoyl, optionally substituted carbamoylalkyl, optionally substituted sulfamoyl, sulfoamino, sulfo, formyl, alkyl-carbonyl, alkylcarbonyloxy, hydrazino, morpholino, phosphono, phosphinico, optionally substituted aryl, optionally substituted heteroaryl, optionally substituted heterocycle, optionally substituted aralkyl, optionally substituted heteroaralkyl, optionally substituted aryloxy, optionally substituted heteroaryloxy, optionally substituted heterocycloxy, optionally substituted arylthio, optionally substituted heteroarylthio, optionally substituted aralkyloxy, optionally substituted heteroaralkyloxy, optionally substituted aralkylthio, optionally substituted heteroaralkylthio, optionally substituted aryloxyalkyl, optionally substituted heteroaryloxyalkyl, optionally substituted arylthioalkyl, optionally substituted heteroarylthioalkyl, optionally substituted arylsulfonyl, optionally substituted heteroarylsulfonyl, optionally substituted aralkylsulfonyl, optionally substituted heteroaralkylsulfonyl, optionally substituted alkylcarbonyl alkyl, optionally substituted arylcarbonyl alkyl, alkylsulfonyloxy, sulfamoyloxy and optionally substituted arylcarbonyl);

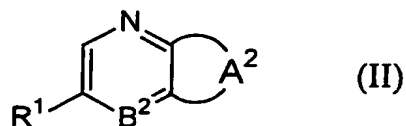
provided that (1) when $-A^1-$ is $-C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$, R^A is not a substituted carbamoyl; (2) when $-A^1-$ is -

$C(-Y)=C(-R^A)-C(-R^3)=C(-R^4)-$, $R^{1'}$ is hydrogen; and (3) when $-A^{1'}$ is $-C(-Y)=C(-R^A)-N=C(-R^4)-$, R^A is not an optionally substituted carbamoyl], a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

More particularly, the present invention relates to the following (2) to (23).

(2) A compound of the general formula (II):

[Chemical formula 19]



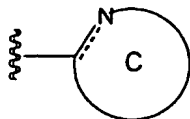
[wherein B^2 is $-C(R^{2'})=$ or $-N=$;

One of R^1 and $R^{2'}$ is a group of formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ (wherein Z^1 , Z^2 , Z^3 and R^5 are as defined in claim 1) and the other is hydrogen;

$-A^2-$ is $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})=C(-R^{25})-$, $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})=N-$, $-C(-Y)=C(-R^B)-C(=X)-N(-R^{25})-$, $-C(-Y)=C(-R^B)-N=C(-R^{25})-$, $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})-C(-R^{25})-$, $-C(-Y)=C(-R^B)-O-C(-R^{25})-$, $-C(-Y)=C(-R^B)-C(-R^{24})-O-$, $-C(-Y)=C(-R^B)-O-$, or $-C(-Y)=C(-R^B)-C(=X)-O-$ (wherein X and Y are as defined in claim 1;

R^B is $-C(=O)R^{26}$ (wherein R^{26} is hydroxy, alkoxy, alkyl, or optionally substituted aryl), $-CON(R^8)(R^9)$ (wherein R^8 and R^9 are each independently hydrogen, alkyl, aralkyl or acyl), $-NHOH$, $-N=NR^{10}$ (wherein R^{10} is hydrogen, alkyl, acyl, aralkyl, aryl or heteroaryl), $-NHSO_2R^{12}$ (wherein R^{12} is alkyl, aryl, aralkyl, hydroxy or amino), $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)(R^{13})$ (wherein R^{13} is alkyl, aryl or aralkyl), or a group of formula:

[Chemical formula 20]



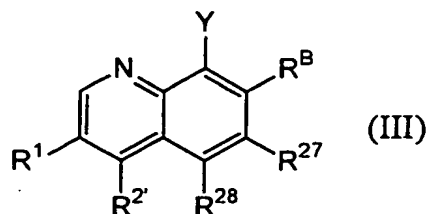
(wherein ring C is as defined 1 above);

one of R^{24} and R^{25} is carboxy, $-N(R^{14})(R^{15})$ (wherein R^{14} and R^{15} are each independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, $-(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ (wherein R^{16} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-C(=O)R^{17}$ (wherein R^{17} is hydrogen, hydroxy, alkoxy, alkyl, haloalkyl, optionally substituted amino, or optionally substituted aryl), $-C(=S)R^{17}$ (wherein R^{17} is as defined above), or $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino) or R^{14} and R^{15} are combined to form optionally substituted thioamidino, or R^{14} and R^{15} combined with adjacent nitrogen atom form a nitrogen-containing heterocycle optionally having a sulfur atom in the cycle), $-(CH_2)_{1-3}OR^{18}$ (wherein R^{18} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (wherein R^{19} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-SO_2R^{20}$ (wherein R^{20} is alkyl or hydroxy), $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino), $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)(R^{22})$ (wherein R^{22} is alkyl), haloalkyl, or $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (where, R^{23} is alkyl or optionally substituted aryl); and the other is hydrogen or heterocycle;

provided that (1) when $-A^2-$ is $-C(-Y)=C(-R^8)-C(-R^{24})=C(-R^{25})-$, R^8 is not optionally substituted carbamoyl; and (2) when $-A^2-$ is $-C(-Y)=C(-R^8)-N=C(-R^{25})$, R^8 is not optionally substituted carbamoyl], a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof.

(3) A compound of the above (1), represented by General formula (III):

[Chemical formula 21]



(wherein Y, R⁸, R¹, and R^{2'} are as defined in claim 2; one of R²⁷ and R²⁸ is carboxy, -N(R¹⁴)(R¹⁵) (wherein R¹⁴ and R¹⁵ are each independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, -(CH₂)₁₋₃OR¹⁶ (wherein R¹⁶ is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), -C(=O)R¹⁷ (wherein R¹⁷ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, alkyl, haloalkyl, or optionally substituted aryl), -C(=S)R¹⁷ (wherein R¹⁷ is as defined above), or -SO₂R²¹ (wherein R²¹ is alkyl or optionally substituted amino), or alternatively R¹⁴ and R¹⁵ are combined to form an optionally substituted thioamidino group or R¹⁴ and R¹⁵ are combined together with the adjacent nitrogen to form a nitrogen-containing heterocycle optionally having a sulfur atom in its ring), -(CH₂)₀₋₃OR¹⁸ (wherein R¹⁸ is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), -(CH₂)₁₋₃CONHR¹⁹ (wherein R¹⁹ is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), -SO₃R²⁰ (wherein R²⁰ is alkyl or hydroxy), -SO₂R²¹ (wherein R²¹ is alkyl or optionally substituted amino), -PO(OH)₂, -PO(OH)(R²²) (wherein R²² is alkyl), haloalkyl, or -(CH₂)₁₋₃COR²³ (wherein R²³ is alkyl or optionally substituted aryl); and

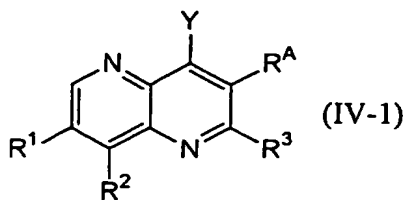
the other is hydrogen or heterocycle)], a prodrug, pharmaceutically acceptable or solvate thereof.

In this regard, preferable is a compound of the above formula in which R²⁷ is hydrogen, and R²⁸ is a substituent selected from Substituent Group B [which consists of carboxy, -N(R¹⁴)(R¹⁵) (wherein R¹⁴ and R¹⁵ are each independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, -(CH₂)₁₋₃OR¹⁶

(wherein R^{16} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-C(=O)R^{17}$ (wherein R^{17} is hydrogen, hydroxy, alkoxy, alkyl, haloalkyl or optionally substituted aryl), $-C(=S)R^{17}$ (wherein R^{17} is as defined above), or $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino); or R^{14} and R^{15} are combined together to form an optionally substituted thioamidino group, or R^{14} and R^{15} are combined with an adjacent nitrogen atom to form a nitrogen-containing heterocycle optionally having a sulfur atom in its ring), $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (wherein R^{18} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (wherein R^{19} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-SO_2R^{20}$ (wherein R^{20} is alkyl or hydroxy), $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino), $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)(R^{22})$ (wherein R^{22} is alkyl), haloalkyl, and $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (wherein R^{23} is alkyl or optionally substituted aryl).

(4) A compound of the above (1), represented by general formula (IV-1):

[Chemical formula 22]

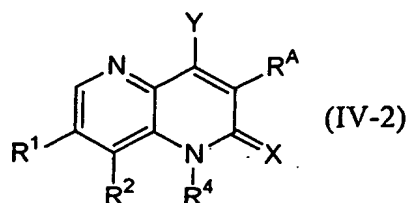


(wherein Y, R^A , R^1 , R^2 , and R^3 are as defined in the above (1)), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

It is preferable that R^3 is a substituent selected from the Substituent Group B.

(5) A compound of the above (1), represented by general formula (IV-2):

[Chemical formula 23]

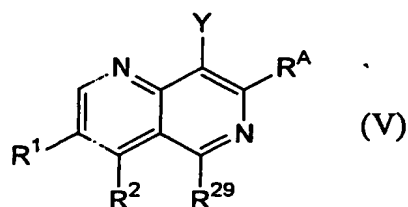


(wherein X, Y, R^A, R¹, R², and R⁴ are as defined in the above (1)), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

It is preferable that R⁴ is a substituent selected from the Substituent Group B.

(6) A compound of the above (1), represented by general formula (V):

[Chemical formula 24]

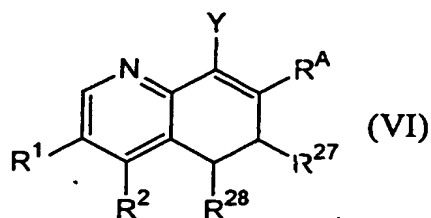


[wherein Y, R^A, R¹, and R² are as defined in claim 1; R²⁹ is carboxy, -N(R¹⁴)(R¹⁵) (wherein R¹⁴ and R¹⁵ are each independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, -(CH₂)₁₋₃OR¹⁶ (wherein R¹⁶ is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), -C(=O)R¹⁷ (wherein R¹⁷ is hydrogen, hydroxy, alkoxy, alkyl, haloalkyl, or optionally substituted aryl), -C(=S)R¹⁷ (wherein R¹⁷ is as defined above), or -SO₂R²¹ (wherein R²¹ is alkyl or optionally substituted amino) or R¹⁴ and R¹⁵ combined together form an optionally substituted thioamidino group, or R¹⁴ and R¹⁵ combined together with the adjacent nitrogen atom form a nitrogen-containing heterocycle optionally

having a sulfur atom in its ring), $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (wherein R^{18} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (wherein R^{19} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-SO_2R^{20}$ (wherein R^{20} is alkyl or hydroxy), $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino), $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)(R^{22})$ (wherein R^{22} is alkyl), haloalkyl, or $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (where, R^{23} is alkyl or optionally substituted aryl)], a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt, or a solvate thereof.

(7) A compound of the above (1), represented by general formula (VI):

[Chemical formula 25]

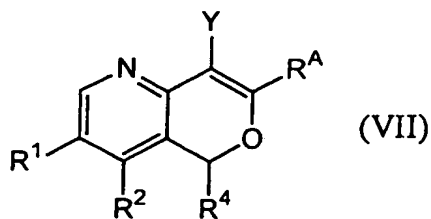


(wherein Y, R^A , R^1 , and R^2 are as defined in the above (1); R^{27} and R^{28} are as defined in the above (3)), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

It is preferable that R^{27} is a hydrogen atom, and that R^{28} is a substituent selected from the Substituent Group B.

(8) A compound of the above (1), represented by general formula (VII):

[Chemical formula 26]

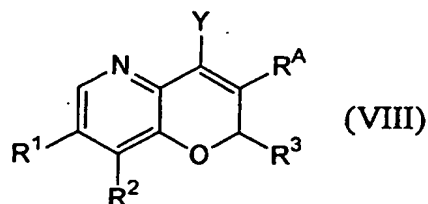


(wherein Y, R^A, R¹, R² and R⁴ are as defined in the above (1)), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

It is preferable that R⁴ is a substituent selected from the Substituent Group B.

(9) A compound of the above (1), represented by general formula (VIII):

[Chemical formula 27]

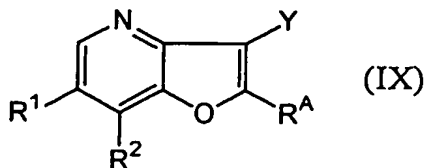


(wherein Y, R^A, R¹, R² and R³ are as defined in the above (1)), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

It is preferable that R³ is a substituent selected from the Substituent Group B.

(10) A compound of the above (1), represented by general formula (IX):

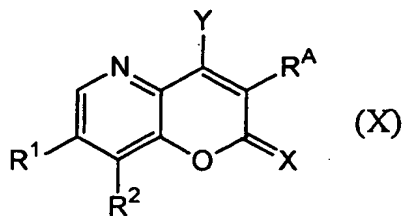
[Chemical formula 28]



(where, Y, R^A, R¹ and R² are as defined in the above (1)), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

(11) A compound of the above (1), represented by general formula (X):

[Chemical formula 29]



(wherein X, Y, R^A, R¹ and R² are as defined in the above (1)), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

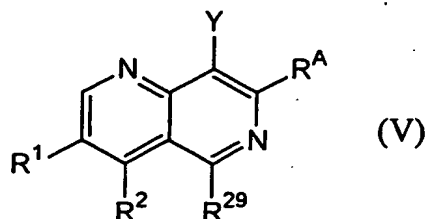
(12) A compound of the above (1), wherein R³ or R⁴ is a carboxy or -N(R¹⁴)(R¹⁵) (wherein R¹⁴ and R¹⁵ are each independently hydrogen, alkyl, acyl or -SO₂R²¹ (wherein R²¹ is alkyl or optionally substituted amino), or R¹⁴ and R¹⁵ are combined together with the adjacent nitrogen atom to form a nitrogen-containing heterocycle optionally having sulfur in its ring), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

(13) A compound of the above (1), wherein R³ or R⁴ is -N(R¹⁴)(R¹⁵) (wherein R¹⁴ and R¹⁵ are each independently hydrogen, alkyl, acyl or -SO₂R²¹ (wherein R²¹ is alkyl or optionally substituted amino), or R¹⁴ and R¹⁵ are combined together with the adjacent nitrogen atom to form a nitrogen-containing heterocycle optionally having sulfur in its ring), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

(14) A compound of the above (6), represented by the

formula:

[Chemical formula 30]



(wherein R^1 is a group of formula: $-Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ (where, Z^1 , Z^2 , Z^3 and R^5 are as defined in claim 1); R^2 is hydrogen; R^{29} is hydrogen, halogen, optionally substituted amino, optionally substituted alkoxy, alkylsulfonyloxy, sulfamoyloxy, alkylthio, alkylsulfonyl, optionally substituted sulfamoyl, optionally substituted alkynyl, optionally substituted aryl, carboxy, alkoxycarbonyl, optionally substituted carbamoyl, acyl or optionally substituted alkyl; R^A is a group of formula: $-C(=O)-R^7$ (wherein R^7 is hydroxy, optionally substituted alkoxy, optionally substituted amino or optionally substituted alkyl; and Y is hydroxy), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof.

(15) A pharmaceutical composition comprising a compound of any one of the above (1) to (14), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof, as an active ingredient.

(16) A pharmaceutical composition of the above (15), which is an enzyme-inhibiting agent.

(17) A pharmaceutical composition of the above (16), which is a nucleic acid-related enzyme-inhibiting agent.

(18) A pharmaceutical composition of the above (17), which is a HIV integrase-inhibiting agent.

(19) A pharmaceutical composition of the above (15), which is an anti-HIV agent.

(20) A pharmaceutical composition of the above (15), which is an AIDS or AIDS-related complication-preventing or -treating agent.

(21) A mixed composition for anti-HIV comprising a pharmaceutical composition of the above (18), a reverse transcriptase inhibitor and/or a protease inhibitor.

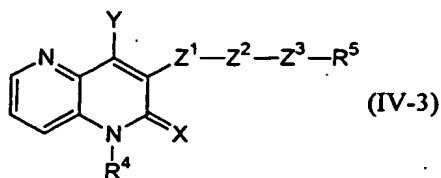
(22) A pharmaceutical composition of the above (18), which has an action for enhancing an anti-HIV activity of a reverse transcriptase inhibitor and/or a protease inhibitor.

(23) A method for preventing or treating AIDS or AIDS-related complications, which comprises administering the pharmaceutical composition of the above (15).

(24) Use of a compound of any one of the above (1) to (14) for preparing a pharmaceutical composition for preventing or treating AIDS or AIDS-related complications.

Further provided is a compound of general formula (IV-3) as described in the above (1):

[Chemical formula 31]



(wherein X, Y, Z¹, Z², Z³, R⁴ and R⁵ are as defined in (1) above), a prodrug, pharmaceutically acceptable salt, or solvate thereof, and it is also preferable as HIV integrase inhibitor.

Y is preferably -OH.

X is preferably an oxygen atom.

Examples of the groups represented by the formula: -Z¹-Z²-Z³-R⁵ (wherein Z¹, Z², Z³ and R⁵ are the same as defined above in (1)) include the groups of the formula: -R⁵, the formula: -CH₂-R⁵, the formula: -CH=CH-R⁵, the formula: -CH(OH)-R⁵, the formula: -S-R⁵, the formula: -SO-R⁵, the formula: -SO₂-R⁵, the formula: -SO₂NH-R⁵, the formula: -NHSO₂-R⁵, the formula: -O-R⁵, the formula: -NH-R⁵, the formula: -NHCO-R⁵, the formula: -CONH-R⁵, the formula: -C(=O)-O-R⁵, the formula: -O-C(=O)-R⁵, the formula: -CO-R⁵, the formula: -C₂H₄-R⁵, the formula: -CH=CH-CH₂-R⁵, the formula: -CH(OH)-CH₂-R⁵, the formula: -S-CH₂-R⁵, the formula: -SO-CH₂-R⁵, the formula: -SO₂-CH₂-R⁵, the formula: -SO₂NH-CH₂-R⁵, the formula: -NHSO₂-CH₂-R⁵, the formula: -O-CH₂-R⁵, the formula: -NH-CH₂-R⁵, the formula: -NHCO-CH₂-R⁵, the formula: -CONH-CH₂-R⁵, the formula: -C(=O)-O-CH₂-R⁵, the formula: -O-C(=O)-CH₂-R⁵, the formula: -CO-CH₂-R⁵, the formula: -CH=CH-CH=CH-R⁵, the formula: -CH=CH-CH(OH)-R⁵, the formula: -CH=CH-S-R⁵, the formula: -CH=CH-SO-R⁵, the formula: -CH=CH-SO₂-R⁵, the formula: -CH=CH-SO₂NH-R⁵, the formula: -CH=CH-NHSO₂-R⁵, the formula: -CH=CH-O-R⁵, the formula: -CH=CH-NH-R⁵, the formula: -CH=CH-NHCO-R⁵, the

formula: -CH=CH-CONH-R^5 , the formula: $\text{-CH=CH-C(=O)-O-R}^5$,
the formula: $\text{-CH=CH-O-C(=O)-R}^5$, the formula: -CH=CH-CO-R^5 ,
the formula: $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-CH(OH)-R}^5$, the
formula: $\text{-CH}_2\text{-S-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-SO-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{NH-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-O-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-NH-R}^5$,
the formula: $\text{-CH}_2\text{-NHCO-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-CONH-R}^5$, the
formula: $\text{-CH}_2\text{-C(=O)-O-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-O-C(=O)-R}^5$, the
formula: $\text{-CH}_2\text{-CO-R}^5$, the formula: -CH(OH)-CH=CH-R^5 , the
formula: -S-CH=CH-R^5 , the formula: -SO-CH=CH-R^5 , the
formula: $\text{-SO}_2\text{-CH=CH-R}^5$, the formula: $\text{-SO}_2\text{NH-CH=CH-R}^5$, the
formula: $\text{-NHSO}_2\text{-CH=CH-R}^5$, the formula: -O-CH=CH-R^5 , the
formula: -NH-CH=CH-R^5 , the formula: -NHCO-CH=CH-R^5 , the
formula: -CONH-CH=CH-P^5 , the formula: $\text{-C(=O)-O-CH=CH-R}^5$,
the formula: $\text{-O-C(=O)-CH=CH-R}^5$, the formula: -CO-CH=CH-R^5 ,
the formula: $\text{-C}_3\text{H}_6\text{-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH}_2\text{-R}^5$, the
formula: $\text{-CH}_2\text{-CH(OH)-CH}_2\text{-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-S-CH}_2\text{-R}^5$, the
formula: $\text{-CH}_2\text{-SO-CH}_2\text{-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-CH}_2\text{-R}^5$, the
formula: $\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{NH-CH}_2\text{-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-CH}_2\text{-R}^5$, the
formula: $\text{-CH}_2\text{-O-CH}_2\text{-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-NH-CH}_2\text{-R}^5$, the
formula: $\text{-CH}_2\text{-NHCO-CH}_2\text{-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{CONH-CH}_2\text{-R}^5$, the
formula: $\text{-CH}_2\text{-C(=O)-O-CH}_2\text{-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-O-C(=O)-CH}_2\text{-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-CO-CH}_2\text{-R}^5$, the formula: $\text{-C}_2\text{H}_4\text{-CH=CH-R}^5$,
 $\text{-CH}_2\text{-CH=CH-CH=CH-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-CH(OH)-CH=CH-R}^5$,
the formula: $\text{-CH}_2\text{-S-CH=CH-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-SO-CH=CH-R}^5$,
the formula: $\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{-CH=CH-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-SO}_2\text{NH-CH=CH-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-NHSO}_2\text{-CH=CH-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-O-CH=CH-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-NH-CH=CH-R}^5$, the formula:
 $\text{-CH}_2\text{-NHCO-CH=CH-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-CONH-CH=CH-R}^5$, the
formula: $\text{-CH}_2\text{-C(=O)-O-CH=CH-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-O-C(=O)-CH=CH-R}^5$, the formula: $\text{-CH}_2\text{-CO-CH=CH-R}^5$, the formula: -

$\text{CH}=\text{CH}-\text{C}_2\text{H}_4-\text{R}^5$, the formula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}_2-\text{R}^5$, the formula:
 $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CH}(\text{OH})-\text{CH}_2-\text{R}^5$, the formula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{S}-\text{CH}_2-\text{R}^5$, the
 formula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}-\text{CH}_2-\text{R}^5$, the formula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^5$,
 the formula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{SO}_2\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^5$, the formula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NHSO}_2-\text{CH}_2-\text{R}^5$,
 the formula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^5$, the formula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NH}-\text{CH}_2-\text{R}^5$,
 the formula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{NHCO}-\text{CH}_2-\text{R}^5$, the formula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CONH}-\text{CH}_2-\text{R}^5$,
 the formula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{CH}_2-\text{R}^5$, the formula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{O}-\text{C}(=\text{O})-\text{CH}_2-\text{R}^5$
 and the formula: $-\text{CH}=\text{CH}-\text{CO}-\text{CH}_2-\text{R}^5$ (wherein R^5 is optionally substituted aryl,
 optionally substituted heteroaryl, optionally substituted cycloalkyl, optionally substituted cycloalkenyl, or
 optionally substituted heterocycle).

Especially, the preferred groups of the formula: $-\text{Z}^1-\text{Z}^2-\text{Z}^3-\text{R}^5$ (wherein Z^1 , Z^2 , Z^3 and R^5 are the same as defined
 above in (1)) are the following:

- 1) the case in which Z^1 and Z^3 are single bonds;
- 2) the case in which Z^1 and Z^3 are single bonds, and Z^2 is a single bond, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$ or a lower alkylene (especially $-\text{CH}_2-$, or $-(\text{CH}_2)_2-$),
- 3) the case in which Z^1 and Z^3 are single bonds; Z^2 is a single bond, $-\text{CO}-$, $-\text{O}-$, $-\text{S}-$, $-\text{SO}_2-$ or lower alkylene (especially $-\text{CH}_2-$, or $-(\text{CH}_2)_2-$); and R^5 is an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl,
- 4) the case in which Z^1 and Z^3 are single bonds; Z^2 is $-\text{SO}_2-$, $-\text{CH}_2-$ or $-\text{C}_2\text{H}_4-$; and R^5 is an optionally substituted aryl (especially phenyl),
- 5) the case in which Z^1 is a single bond or an alkylene; Z^3 is a single bond; Z^2 is an optionally substituted alkylene, an alkenylene or $-\text{O}-$; and R^5 is an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl or an optionally substituted cycloalkyl,

- 6) the case in which Z^1 is a single bond or an alkylene,
- 7) the case in which Z^1 is a single bond,
- 8) the case in which Z^2 is a single bond, an alkylene, - SO_2 - or -O-,
- 9) the case in which Z^2 is a single bond, an alkylene or -O-,
- 10) the case in which Z^2 is an alkylene or -O-,
- 11) the case in which Z^3 is a single bond or an alkylene,
- 12) the case in which R^5 is an optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted aryl or an optionally substituted heteroaryl,
- 13) the case in which R^5 is an optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted cycloalkenyl, an optionally substituted heterocycle or an optionally substituted aryl,
- 14) the case in which R^5 is an optionally substituted cycloalkyl, an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl or an optionally substituted heterocycle,
- 15) the case in which R^5 is an optionally substituted aryl,
- 16) the case in which Z^1 and Z^3 are single bonds; Z^2 is an alkylene; and R^5 is an optionally substituted aryl, and
- 17) the case in which Z^1 is a single bond or an alkylene; Z^3 is a single bond; Z^2 is an optionally substituted alkylene, alkenylene, -S- or -O-; and R^5 is an optionally substituted aryl, an optionally substituted heteroaryl or an optionally substituted cycloalkyl.

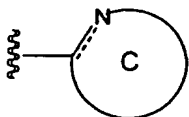
The preferable examples of the group of the formula: - $Z^1-Z^2-Z^3-R^5$ include phenyl, 2-fluorophenyl, 3-fluorophenyl, 4-fluorophenyl, 2-chlorophenyl, 3-chlorophenyl, 4-chlorophenyl, 2,4-difluorophenyl, 2,6-difluorophenyl, 2,5-

difluorophenyl, 3,4-difluorophenyl, 4-methylphenyl, 3-trifluoromethylphenyl, 4-trifluoromethylphenyl, 4-hydroxyphenyl, 4-methoxyphenyl, 4-bromophenyl, 4-biphenyl, benzyl, 4-fluorobenzyl, 4-fluorobenzyl, 4-fluorobenzyl, 2-chlorobenzyl, 3-chlorobenzyl, 4-chlorobenzyl, 2,4-difluorobenzyl, 2,6-difluorobenzyl, 2,5-difluorobenzyl, 3,4-difluorobenzyl, 3,6-difluorobenzyl, 4-methylbenzyl, 3-trifluoromethylbenzyl, 4-trifluoromethylbenzyl, 4-hydroxybenzyl, 4-methoxybenzyl, 4-bromobenzyl, 4-phenylbenzyl, 2-phenylethyl, 2-(2-fluorophenyl)ethyl, 2-(3-fluorophenyl)ethyl, 2-(4-fluorophenyl)ethyl, 2-(2-chlorophenyl)ethyl, 2-(3-chlorophenyl)ethyl, 2-(4-chlorophenyl)ethyl, 2-(2,4-difluorophenyl)ethyl, 2-(2,6-difluorophenyl)ethyl, 2-(2,5-difluorophenyl)ethyl, 2-(3,4-difluorophenyl)ethyl, 2-(4-methylphenyl)ethyl, 2-(3-trifluoromethylphenyl)ethyl, 2-(4-trifluoromethylphenyl)ethyl, 2-(4-hydroxyphenyl)ethyl, 2-(4-methoxyphenyl)ethyl, 2-(4-bromophenyl)ethyl, 2-(4-biphenyl)ethyl, benzenesulfonyl, 2-fluorobenzenesulfonyl, 3-fluorobenzenesulfonyl, 4-fluorobenzenesulfonyl, 2-chlorobenzenesulfonyl, 3-chlorobenzenesulfonyl, 4-chlorobenzenesulfonyl, 2,4-difluorobenzenesulfonyl, 2,6-difluorobenzenesulfonyl, 2,5-difluorobenzenesulfonyl, 3,4-difluorobenzenesulfonyl, 4-methylbenzenesulfonyl, 3-trifluoromethylbenzenesulfonyl, 4-trifluoromethylbenzenesulfonyl, 4-hydroxybenzenesulfonyl, 4-methoxybenzenesulfonyl, 4-bromobenzenesulfonyl, 4-phenylbenzenesulfonyl, phenylthio, 2-fluorophenylthio, 3-fluorophenylthio, 4-fluorophenylthio, 2-chlorophenylthio, 3-chlorophenylthio, 4-chlorophenylthio, 2,4-difluorophenylthio, 2,6-difluorophenylthio, 2,5-difluorophenylthio,

3,4-difluorophenylthio, 4-methylphenylthio, 3-trifluoromethylphenylthio, 4-trifluoromethylphenylthio, 4-hydroxyphenylthio, 4-methoxyphenylthio, 4-bromophenylthio, 4-biphenylthio, phenoxyl, 2-fluorophenoxyl, 3-fluorophenoxyl, 4-fluorophenoxyl, 2-chlorophenoxyl, 3-chlorophenoxyl, 4-chlorophenoxyl, 2,4-difluorophenoxyl, 2,6-difluorophenoxyl, 2,5-difluorophenoxyl, 3,4-difluorophenoxyl, 4-methylphenoxyl, 3-trifluoromethylphenoxyl, 4-trifluoromethylphenoxyl, 4-hydroxyphenoxyl, 4-methoxyphenoxyl, 4-bromophenoxyl, 4-phenylphenoxyl, benzoyl, 2-fluorobenzoyl, 3-fluorobenzoyl, 4-fluorobenzoyl, 2-chlorobenzoyl, 3-chlorobenzoyl, 4-chlorobenzoyl, 2,4-difluorobenzoyl, 2,6-difluorobenzoyl, 2,5-difluorobenzoyl, 3,4-difluorobenzoyl, 4-methylbenzoyl, 3-trifluoromethylbenzoyl, 4-trifluoromethylbenzoyl, 4-hydroxybenzoyl, 4-methoxybenzoyl, 4-bromobenzoyl, 4-phenylbenzoyl, 2-thienyl, 3-thienyl, furfuryl, 3-furfurylmethyl, (2-chlorothiophene-3-yl)methyl, 2-picolyl, 3-picolyl, 4-picolyl, (2-fluoropyridin-3-yl)methyl, (2-fluoropyridin-5-yl)methyl and (5-fluoropyridin-2-yl)methyl.

The group of the formula:

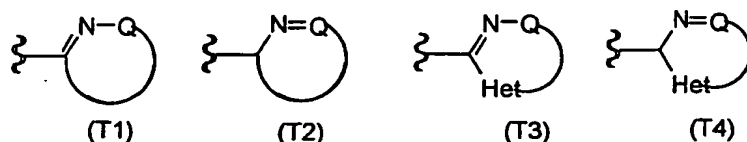
[Chemical formula 32]



(wherein Ring C is the same as defined above in (1)) is preferably a heteroaryl (the following (T1) and (T2)) wherein an atom next to the atom at the bonding position on the Ring C is a nitrogen atom which binds to an adjacent atom through a double bond and binds to another adjacent atom through a single bond. Especially preferred is a

heteroaryl represented by the following (T3) and (T4) wherein an atom next to the atom at the bonding position on the Ring C is nitrogen atom which binds to an adjacent atom through a double bond and binds to another adjacent atom through a single bond, and further another atom next to the atom at the bonding position is a heteroatom.

[Chemical formula 33]



(wherein the groups of T1 to T4 are heteroaryls in each of which an atom next to the atom at the bonding position is a nitrogen atom; N, a nitrogen atom; Q, an atom next to the nitrogen atom; and Het, a heteroatom).

In this regard, the broken line indicates the presence or the absence of a bond. The part indicated by the curved line means an atom(s) and a bond(s), which are so selected that the Ring C and can be aromatic. Ring C may include a heteroatom(s) in addition to the nitrogen atom shown in the above formula, and the constituent atoms of the Ring C include carbon atom, oxygen atom, nitrogen atom and sulfur atom. The bonds forming the Ring C includes a single bond and a double bond. The Ring C is not only a monocycle but also a condensed ring (2 to 5 condensed rings), and especially a monocycle or a bicycle is preferable, and a monocycle is more preferable.

The Ring C being a monocyclic heteroaryl means a 5- to 8-membered heteroaryl wherein an atom next to the atom at the bonding position is a nitrogen atom and one to four of oxygen atom, sulfur atom, and/or nitrogen atom may be included. Especially a 5- or 6-membered heteroaryl is

preferable. Examples thereof are pyrrol-2-yl, imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, pyrazol-3-yl, triazol-3-yl, tetrazol-5-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, isothiazol-3-yl, pyridin-2-yl, pyridazin-3-yl, pyrazin-2-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl and frazan-3-yl.

Especially preferred is a heteroaryl wherein an atom next to the atom at the bonding position is a nitrogen atom, which binds to an adjacent atom through a double bond and binds to the other adjacent atom through a single bond. Examples thereof are imidazol-2-yl, imidazol-4-yl, pyrazol-3-yl, triazol-3-yl, tetrazol-5-yl, oxazol-2-yl, oxazol-4-yl, isoxazol-3-yl, thiazol-2-yl, thiazol-4-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl, isothiazol-3-yl, pyridin-2-yl, pyridazin-3-yl, pyrazin-2-yl, pyrimidin-2-yl, pyrimidin-4-yl and frazan 3-yl.

Furthermore, preferred is a heteroaryl wherein an atom next to the atom at the bonding position is a nitrogen atom, which binds to an adjacent atom through a double bond and binds to the other adjacent atom through a single bond, and further the other atom next to the atom at the bonding position is a heteroatom. Examples thereof are imidazol-2-yl, triazol-3-yl, tetrazol-5-yl, oxazol-2-yl, thiazol-2-yl, 1,3,4-thiadiazol-2-yl, 1,2,4-thiadiazol-5-yl, 1,2,4-thiadiazol-3-yl, 1,3,4-oxadiazol-2-yl, 1,2,4-oxadiazol-5-yl, 1,2,4-oxadiazol-3-yl and pyrimidin-2-yl.

The heteroaryl of the Ring C being a condensed ring is

a heteroaryl wherein 1 to 4 of 5- to 8-membered aromatic carbocycles (e.g., a 5- to 8-membered aromatic carbocycle) and/or other 5- to 8-membered aromatic heterocycle (e.g., a 5- to 8-membered aromatic heterocycle which may include 1 to 4 of oxygen atoms, sulfur atoms and/or nitrogen atoms in the ring) are condensed with the above monocycle. As an aromatic ring to be condensed, a 5- or 6-membered ring is preferable. Examples thereof are benzimidazol-2-yl, benzoxazol-2-yl, quinoxalin-2-yl, cinnolin-3-yl, quinazolin-2-yl, quinazolin-4-yl, quinolin-2-yl, phthalazin-1-yl, isoquinolin-1-yl, isoquinolin-3-yl, purine-2-yl, purine-6-yl, purine-8-yl, pteridin-2-yl, pteridin-4-yl, pteridin-6-yl, pteridin-7-yl, carbazol-1-yl, phenantridin-6-yl, indol-2-yl and isoindol-1-yl.

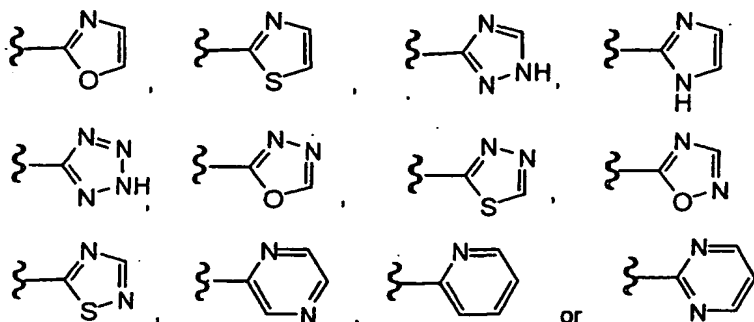
Especially preferred is a heteroaryl wherein an atom next to the atom at the bonding position is a nitrogen atom which binds to an adjacent atom through a double bond and binds to another adjacent atom through a single bond. Examples thereof are benzimidazol-2-yl, benzoxazol-2-yl, quinoxalin-2-yl, cinnoline-3-yl, quinazolin-2-yl, quinazolin-4-yl, quinolin-2-yl, phthalazin-1-yl, isoquinolin-1-yl, isoquinolin-3-yl, purine-2-yl, purine-6-yl, purine-8-yl, pteridin-2-yl, pteridin-4-yl, pteridin-6-yl, pteridin-7-yl and phenantridin-6-yl is preferred.

Furthermore, preferred is a heteroaryl wherein an atom next to the atom at the bonding position is a nitrogen atom which binds to an adjacent atom through a double bond and binds to another adjacent atom through a single bond and another atom next to the atom at the bonding position is a heteroatom. Examples thereof are benzimidazol-2-yl, benzoxazol-2-yl, quinazolin-2-yl, purine-2-yl, purine-8-yl

and pteridin-2-yl.

Especially, the groups represented by the following formulae are preferable.

[Chemical formula 34]



When only one of R^{24} and R^{25} is present in general formula (II), the R^{24} or R^{25} preferably is a carboxy, $-N(R^{14})(R^{15})$ (wherein R^{14} and R^{15} are each independently hydrogen, alkyl, cycloalkyl, $-(CH_2)_{1-3}OR^{16}$ (wherein R^{16} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-C(=O)R^{17}$ (wherein R^{17} is hydrogen, hydroxy, alkoxy, alkyl, haloalkyl, optionally substituted amino or optionally substituted aryl), $-C(=S)R^{17}$ (wherein R^{17} is as defined above), or $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino); or R^{14} and R^{15} are combined to form an optionally substituted thioamidino group; or R^{14} and R^{15} combined with the adjacent nitrogen form an optionally substituted nitrogen-containing heterocycle which may optionally has a sulfur atom in its ring), $-(CH_2)_{0-3}OR^{18}$ (wherein R^{18} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-(CH_2)_{1-3}CONHR^{19}$ (wherein R^{19} is hydrogen, alkyl, acyl or aryl), $-SO_3R^{20}$ (wherein R^{20} is alkyl or hydroxy), $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino), $-PO(OH)_2$, $-PO(OH)(R^{22})$ (wherein R^{22} is alkyl, haloalkyl, or $-(CH_2)_{1-3}COR^{23}$ (wherein R^{23} is alkyl or optionally substituted aryl)).

Particularly preferable is carboxy or $-N(R^{14})(R^{15})$ (wherein R^{14} and R^{15} are each independently hydrogen, alkyl, acyl or $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino). Further preferable is $-N(R^{14})(R^{15})$ (wherein R^{14} and R^{15} are each independently hydrogen, alkyl, acyl or $-SO_2R^{21}$ (wherein R^{21} is alkyl or optionally substituted amino); or R^{14} and R^{15} are combined with the adjacent nitrogen to form a nitrogen-containing heterocycle which may optionally have a sulfur atom in its ring).

The terms used in the text of the present specification will be described below. Each of the terms may be used singly or in combination with other term, however, the term has the same definition in either case.

The "alkylene" means a C_1-C_6 straight or branched alkylene group, and it is, for example, methylene, ethylene, trimethylene, propylene, tetramethylene, ethylethylene, pentamethylene or hexamethylene. Preferred is a C_1-C_4 straight alkylene group such as methylene, ethylene, trimethylene or tetramethylene.

The "alkenylene" means a C_2-C_6 straight or branched alkenylene group wherein one or more double bonds are added to the above "alkylene", and it is, for example, vinylene, propenylene or butenylene. Preferred is a C_2-C_3 straight alkenylene group such as vinylene or propenylene.

The "alkyl" means a C_1-C_{10} straight or branched alkyl group, and it is, for example, methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-buthyl, tert-butyl, n-pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, n-hexyl, isohexyl, n-heptyl, n-octyl, n-nonyl or n-decyl. Preferred is a C_1-C_6 alkyl group such as methyl, ethyl, n-propyl, isopropyl, n-butyl, isobutyl, sec-buthyl, tert-butyl n-

pentyl, isopentyl, neopentyl, tert-pentyl, n-hexyl or isohexyl.

The term "alkenyl" means a C_2 - C_8 straight or branched alkenyl group wherein one or more double bonds are added to the above "alkyl", and it is, for example, vinyl, 1-propenyl, 2-propenyl, 1-butenyl, 2-butenyl, 3-butenyl, 1,3-butadienyl or 3-methyl-2-butenyl.

The "aryl" means a monocyclic aromatic hydrocarbon group (e.g., phenyl) or a polycyclic aromatic hydrocarbon group (e.g., 1-naphthyl, 2-naphthyl, 1-antolyl, 2-antolyl, 9-antolyl, 1-phenantolyl, 2-phenantolyl, 3-phenantolyl, 4-phenantolyl or 9-phenantolyl). Preferred is phenyl or naphthyl (e.g., 1-naphthyl or 2-naphthyl).

The "heteroaryl" means a monocyclic aromatic heterocyclic group or a condensed aromatic heterocyclic group.

The monocycle aromatic heterocyclic group means a group which is derived from a 5- to 8-membered aromatic ring which may contain 1 to 4 of oxygen atom, sulfur atom, and/or nitrogen atom in the ring, and which may have a bonding position at any substitutable position.

The condensed aromatic heterocyclic group means a group, wherein a 5- to 8-membered aromatic ring which may contain 1 to 4 of oxygen atom, sulfur atom, and/or nitrogen atom in the ring is condensed with 1 to 4 of 5- to 8-membered aromatic carboncycles or other 5- to 8-membered aromatic heterocycles and may have a bonding position at any substitutable position.

The "heteroaryl" means the following groups: for example, furyl (e.g., 2-furyl or 3-furyl), thienyl (e.g., 2-thienyl or 3-thienyl), pyrrolyl (e.g., 1-pyrrolyl, 2-

pyrrolyl or 3-pyrrolyl), imidazolyl (e.g., 1-imidazolyl, 2-imidazolyl or 4-imidazolyl), pyrazolyl (e.g., 1-pyrazolyl, 3-pyrazolyl or 4-pyrazolyl), triazolyl (e.g., 1,2,4-triazol-1-yl, 1,2,4-triazolyl-3-yl or 1,2,4-triazol-4-yl), tetrazolyl (e.g., 1-tetrazolyl, 2-tetrazolyl or 5-tetrazolyl), oxazolyl (e.g., 2-oxazolyl, 4-oxazolyl or 5-oxazolyl), isoxazolyl (e.g., 3-isoxazolyl, 4-isoxazolyl or 5-isoxazolyl), thiazolyl (e.g., 2-thiazolyl, 4-thiazolyl or 5-thiazolyl), thiadiazolyl, isothiazolyl (e.g., 3-isothiazolyl, 4-isothiazolyl or 5-isothiazolyl), pyridyl (e.g., 2-pyridyl, 3-pyridyl or 4-pyridyl), pyridazinyl (e.g., 3-pyridazinyl or 4-pyridazinyl), pyrimidinyl (e.g., 2-pyrimidinyl, 4-pyrimidinyl or 5-pyrimidinyl), furazanyl (e.g., 3-furazanyl), pyrazinyl (e.g., 2-pyrazinyl), oxadiazolyl (e.g., 1,3,4-oxadiazol-2-yl), benzofuryl (e.g., 2-benzo[b]furyl, 3-benzo[b]furyl, 4-benzo[b]furyl, 5-benzo[b]furyl, 6-benzo[b]furyl or 7-benzo[b]furyl), benzothienyl (e.g., 2-benzo[b]thienyl, 3-benzo[b]thienyl, 4-benzo[b]thienyl, 5-benzo[b]thienyl, 6-benzo[b]thienyl or 7-benzo[b]thienyl), benzimidazolyl (e.g., 1-benzoimidazolyl, 2-benzoimidazolyl, 4-benzoimidazolyl or 5-benzoimidazolyl), dibenzofuryl, benzoxazolyl, quinoxalyl (e.g., 2-quinoxalyl, 5-quinoxalyl or 6-quinoxalyl), cinnolinyl (e.g., 3-cinnolinyl, 4-cinnolinyl, 5-cinnolinyl, 6-cinnolinyl, 7-cinnolinyl or 8-cinnolinyl), quinazolyl (e.g., 2-quinazolyl, 4-quinazolyl, 5-quinazolyl, 6-quinazolyl, 7-quinazolyl or 8-quinazolyl), quinolyl (e.g., 2-quinolyl, 3-quinolyl, 4-quinolyl, 5-quinolyl, 6-quinolyl, 7-quinolyl or 8-quinolyl), phthalazinyl (e.g., 1-phthalazinyl, 5-phthalazinyl or 6-phthalazinyl), isoquinolyl (e.g., 1-isoquinolyl, 3-isoquinolyl, 4-

isoquinolyl, 5-isoquinolyl, 6-isoquinolyl, 7-isoquinolyl or 8-isoquinolyl), puryl, pteridinyl (e.g., 2-pteridinyl, 4-pteridinyl, 6-pteridinyl or 7-pteridinyl), carbazolyl, phenantridinyl, acridinyl (e.g., 1-acridinyl, 2-acridinyl, 3-acridinyl, 4-acridinyl or 9-acridinyl), indolyl (e.g., 1-indolyl, 2-indolyl, 3-indolyl, 4-indolyl, 5-indolyl, 6-indolyl or 7-indolyl), isoindolyl, phenazinyl (e.g., 1-phenazinyl or 2-phenazinyl) or phenothiazinyl (e.g., 1-phenothiazinyl, 2-phenothiazinyl, 3-phenothiazinyl and 4-phenothiazinyl).

The term "cycloalkyl" means a C_3 - C_{10} cyclic saturated hydrocarbon group, and it is, for example, cyclopropyl, cyclobutyl, cyclopentyl, cyclohexyl, cycloheptyl, or cyclooctyl. Preferred is a C_3 - C_6 cycloalkyl group such as cyclopentyl or cyclohexyl.

The term "cycloalkenyl" means a C_3 - C_{10} cyclic non-aromatic hydrocarbon group, and it is, for example, cyclopropenyl (e.g., 1-cyclopropenyl), cyclobutenyl (e.g., 1-cyclobutenyl), cyclopentenyl (e.g., 1-cyclopenten-1-yl, 2-cyclopenten-1-yl or 3-cyclopenten-1-yl), cyclohexenyl (e.g., 1-cyclohexen-1-yl, 2-cyclohexen-1-yl or 3-cyclohexen-1-yl), cycloheptenyl (e.g., 1-cycloheptenyl) or cyclooctenyl (e.g., 1-cyclooctenyl). Especially preferable is 1-cyclohexen-1-yl, 2-cyclohexen-1-yl or 3-cyclohexen-1-yl.

The term "heterocycle" means a non-aromatic heterocyclic group which contains at least one of nitrogen atom, oxygen atom and sulfur atom, and which has a bonding position at any substitutable position, and it is, for example, 1-pyrrolinyl, 2-pyrrolinyl, 3-pyrrolinyl, 1-pyrrolidinyl, 2-pyrrolidinyl, 3-pyrrolidinyl, 1-

imidazoliny1, 2-imidazoliny1, 4-imidazoliny1, 1-imidazolidiny1, 2-imidazolidiny1, 4-imidazolidiny1, 1-pyrazoliny1, 3-pyrazoliny1, 4-pyrazoliny1, 1-pyrazolidiny1, 3-pyrazolidiny1, 4-pyrazolidiny1, piperidino, 2-piperidy1, 3-piperidy1, 4-piperidy1, 1-piperaziny1, 2-piperaziny1, 2-morpholiny1, 3-morpholiny1, morpholino or tetrahydropyrany1. In this regard, "the non-aromatic heterocyclic group" may be saturated or unsaturated, if it belongs to non-aromatic groups.

"The nitrogen-containing heterocycle optionally having a sulfur atom in the ring, formed by R¹⁴ and R¹⁵ combined with an adjacent nitrogen atom", is preferably a 5- or 6-membered heterocycle which may be optionally substituted by an oxo group. Examples thereof include [1,2]-thiadinane 1,1-dioxide, isothiazolidine 1,1-dioxide, piperidin-2-one, pyrrolidin-2-one, etc.

The alkyl moiety of "alkoxy" is the same as defined in the above "alkyl". Examples of the "alkoxy" include methoxy, ethoxy, n-propoxy, isopropoxy, n-butoxy, isobutoxy and tert-butoxy, among which especially preferable is methoxy or ethoxy.

The "alkoxycarbonyl" means a carbonyl substituted by the above "alkoxy", and it is, for example, methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl, n-propoxycarbonyl, isopropoxycarbonyl, n-butoxycarbonyl, isobutoxycarbonyl, or tert-butoxycarbonyl.

The "alkoxyalkyl" means the above "alkyl" substituted by the above "alkoxy", and it is, for example, methoxymethyl, ethoxymethyl, n-propoxymethyl, isopropoxymethyl, n-butoxymethyl, isobutoxymethyl, tert-butoxymethyl, methoxyethyl, ethoxyethyl, n-propoxyethyl, isopropoxyethyl, n-butoxyethyl, isobutoxyethyl or tert-

butoxyethyl.

The "alkynyl" means a C_2-C_8 alkynyl group, which is the above "alkyl" having one or more triple bonds, and it is, for example, ethynyl, 1-propynyl, 2-propynyl, 1-butyne, 2-butyne or 3-butyne.

The "alkylsulfonyl" means a sulfonyl substituted by the above "alkyl", and it is, for example, methylsulfonyl, ethylsulfonyl, n-propylsulfonyl, isopropylsulfonyl, n-butylsulfonyl, isobutylsulfonyl, sec-butylsulfonyl, tert-butylsulfonyl, n-pentylsulfonyl, isopentylsulfonyl, neopentylsulfonyl, tert-pentylsulfonyl, n-hexylsulfonyl, isohexylsulfonyl, n-heptylsulfonyl, n-octylsulfonyl, n-nonylsulfonyl or n-decylsulfonyl.

The "optionally substituted amino" means a substituted or unsubstituted amino.

The "optionally substituted carbamoyl" means a substituted or unsubstituted carbamoyl.

The substituents of the "optionally substituted amino" and the "optionally substituted carbamoyl" include, for example, an optionally substituted alkyl (e.g., methyl, ethyl, isopropyl, benzyl, etc.), alkoxyalkyl (e.g., methoxyethyl, ethoxymethyl, ethoxyethyl, etc.), an acyl (cf., formyl, an optionally substituted alkylcarbonyl (cf., acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, octanoyl, methoxyethylcarbonyl, 2,2,2-trifluoroethylcarbonyl, ethoxycarbonyl methylcarbonyl, etc.)), an optionally substituted arylcarbonyl (e.g., benzoyl, toluoyl, etc.)), aralkyl (e.g., benzyl, etc.), hydroxy, an optionally substituted alkylsulfonyl (e.g., methanesulfonyl, ethanesulfonyl, isopropylsulfonyl, 2,2,2-trifluoroethanesulfonyl,

benzylsulfonyl, methoxyethylsulfonyl, etc.), an arylsulfonyl optionally substituted by an alkyl or a halogen (e.g., benzenesulfonyl, toluenesulfonyl, 4-fluorobenzenesulfonyl), a cycloalkyl (e.g., cyclopropyl etc.), an aryl optionally substituted by an alkyl (e.g., phenyl, trityl, etc.), an alkylaminosulfonyl (e.g., alkylaminosulfonyl (e.g., methylaminosulfonyl, dimethylaminosulfonyl, etc.), an alkylaminocarbonyl (e.g., dimethylaminocarbonyl, etc.), an alkoxycarbonyl (e.g., ethoxycarbonyl, etc.), a cycloalkylcarbonyl (e.g., cyclopropylcarbonyl, cyclohexylcarbonyl, etc.), an optionally substituted sulfamoyl (e.g., sulfamoyl, methylsulfamoyl, dimethylsulfamoyl, etc.), etc. The "optionally substituted amino" and the "optionally substituted carbamoyl" may be mono- or di-substituted by any ones of the above substituents.

The amino group of the "optionally substituted amino" and the "optionally substituted carbamoyl" may be substituted by an alkylene (e.g., trimethylene, tetramethylene, pentamethylene, etc.) or the like, and may form a ring together with the nitrogen atom of the amino group.

The amino group of the "optionally substituted amino" and the "optionally substituted carbamoyl" may form a nitrogen-containing heterocycle optionally containing a sulfur atom and/or an oxygen atom together with the nitrogen atom to which two substituents of the amino group are adjacent. The ring may be optionally substituted by an oxo or hydroxy. The sulfur atom forming the ring may be substituted by an oxo. For example, preferable are 5- or 6-membered rings such as piperidino, morpholino,

pyrrolidino, thiadinan-2-yl, 2-oxopiperidino, 2-oxopyrrolidino, 1,1-dioxide-1,2-thiadinan-2-yl, 4-hydroxymorpholino, etc.

The "alkylthio" means a group in which sulfur atom is substituted by the above "alkyl", and it is, for example, methylthio, ethylthio, n-propylthio, isopropylthio, n-butylthio, isobutylthio, sec-butylthio, tert-butylthio, n-pentylthio, isopentylthio, neopentylthio, tert-pentylthio, n-hexylthio, isohexylthio, n-heptylthio, n-octylthio, n-nonylthio or n-decylthio. Preferable is a group in which sulfur atom is substituted by a C_1 - C_6 alkylthio.

The "alkylthioalkyl" means the above "alkyl" substituted by the above "alkylthio", and examples thereof include methylthiomethyl, ethylthiomethyl, n-propylthiomethyl, isopropylthiomethyl, n-butylthiomethyl, isobutylthiomethyl, sec-butylthiomethyl, tert-butylthiomethyl, n-pentylthiomethyl, isopentylthiomethyl, neopentylthiomethyl, tert-pentylthiomethyl, n-hexylthiomethyl, isohexylthiomethyl, n-heptylthiomethyl, n-octylthiomethyl, n-nonylthiomethyl, n-decylthiomethyl, methylthioethyl, ethylthioethyl, n-propylthioethyl, isopropylthioethyl, n-butylthioethyl, isobutylthioethyl, sec-butylthioethyl, tert-butylthioethyl, n-pentylthioethyl, isopentylthioethyl, neopentylthioethyl, tert-pentylthioethyl, n-hexylthioethyl, isohexylthioethyl, n-heptylthioethyl, n-octylthioethyl, n-nonylthioethyl and n-decylthioethyl. A C_{1-2} alkyl substituted by a C_{1-6} alkylthio is preferable.

The "haloalkyl" means the above "alkyl" substituted by one or more halogens. A C_1 - C_3 halogenated alkyl is preferable, and it is, for example, trifluoromethyl,

chloromethyl, dichloromethyl, 1,1-dichloroethyl or 2,2,2-trichloroethyl.

The "haloalkoxy" means a group in which oxygen atom is substituted by the above "haloalkyl", and it is, for example, trifluoromethoxy, chloromethoxy, dichloromethoxy, 1,1-dichloroethoxy or 2,2,2-trichloroethoxy.

The "haloalkoxyalkyl" means the above "alkyl" substituted by the above "haloalkoxy", and it is, for example, trifluoromethoxymethyl, chloromethoxymethyl, dichloromethoxymethyl, 1,1-dichloroethoxymethyl, 2,2,2-trichloroethoxymethyl, trifluoromethoxyethyl, chloromethoxyethyl, dichloromethoxyethyl, 1,1-dichloroethoxyethyl or 2,2,2-trichloroethoxyethyl.

The "acyl" means a carbonyl substituted by the above "alkyl" or a carbonyl substituted by the above "aryl", and it is, for example, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, octanoyl, lauroyl or benzoyl.

The "alkylcarbonyl" means a carbonyl substituted by the above "alkyl", and it is, for example, acetyl, propionyl, butyryl, isobutyryl, valeryl, isovaleryl, pivaloyl, hexanoyl, octanoyl or lauroyl.

The "alkylcarbonyloxy" means a group in which an oxygen atom is substituted by the above "alkylcarbonyl", and it is, for example, acetyloxy, propionyloxy, butyryloxy, isobutyryloxy, valeryloxy, isovaleryloxy, pivaloyloxy, hexanoyloxy, octanoyloxy or lauroyloxy.

The "aralkyl" means the above "alkyl" substituted by 1 to 3 of the above "aryl"s, and it is, for example, benzyl, diphenylmethyl, triphenylmethyl, phenethyl, 1-naphthylmethyl or 2-naphthylmethyl.

The "heteroaralkyl" means the above "alkyl" substituted by 1 to 3 of the above "heteroaryl"s. A heteroaralkyl of which the alkyl moiety has 1 to 4 carbon atoms is preferable. A heteroaralkyl of which the alkyl moiety has 1 or 2 carbon atoms is especially preferable, and examples thereof include furylmethyl, thienylmethyl, pyrrolylmethyl, imidazolylmethyl, pyrazolylmethyl, triazolylmethyl, tetrazolylmethyl, oxazolylmethyl, isoxazolylmethyl, thiazolylmethyl, thiadiazolylmethyl, isothiazolylmethyl, pyridylmethyl, pyridazinylmethyl, pyrimidinylmethyl, furazanylmethyl, pyrazinylmethyl, oxadiazolylmethyl, benzofurylmethyl, benzothienylmethyl, benzimidazolylmethyl, dibenzofurylmethyl, benzooxazolylmethyl, quinoxalylmethyl, cinnolinylmethyl, quinazolylmethyl, quinolylmethyl, phthalazinylmethyl, isoquinolylmethyl, puriylmethyl, pteridinylmethyl, carbazolylmethyl, phenantridinylmethyl, acridinylmethyl, indolylmethyl, isoindolylmethyl, phenazinylmethyl, phenothiazinylmethyl, furylethyl, thienylethyl, pyrrolylethyl, imidazolylethyl, pyrazolylethyl, triazolylethyl, tetrazolylethyl, oxazolylethyl, isoxazolylethyl, thiazolylethyl, thiadiazolylethyl, isothiazolylethyl, pyridylethyl, pyridazinylethyl, pyrimidinylethyl, furazanylethyl, pyrazinylethyl, oxadiazolylethyl, benzofurylethyl, benzothienylethyl, benzimidazolylethyl, dibenzo furylethyl, benzooxazolylethyl, uinoxalylethyl, cinnolinylethyl, quinazolylethyl, quinolylethyl, phthalazinylethyl, isoquinolylethyl, puriylethyl, pteridinylethyl, carbazolylethyl, phenantridinylethyl, acridinylethyl, indolylethyl, isoindolylethyl, phenazinylethyl and phenothiazinylethyl.

In this regard, "aryl", "aralkyl", "heteroaryl", "heteroaralkyl" and "alkyl" of "aryloxy", "heteroaryloxy", "arylthio", "heteroarylthio", "aralkyloxy", "heteroaralkyloxy", "aralkylthio", "heteroaralkylthio", "aryloxyalkyl", "heteroaryloxyalkyl", "arylthioalkyl", "heteroarylthioalkyl", "arylsulfonyl", "heteroarylsulfonyl", "aralkylsulfonyl" and "heteroaralkylsulfonyl" are the same as defined in the above.

In the case that the following optionally substituted groups have the substituents, each of such groups may be optionally substituted at any position(s) by the same or different 1 to 4 substituents: such optionally substituted groups are "optionally substituted alkylene", "optionally substituted alkenylene", "optionally substituted alkyl", "optionally substituted alkenyl", "optionally substituted aryl", "optionally substituted heteroaryl", "optionally substituted cycloalkyl", "optionally substituted cycloalkenyl", "optionally substituted heterocycle", "optionally substituted aralkyl", "optionally substituted heteroaralkyl", "optionally substituted aryloxy", "optionally substituted heteroaryloxy", "optionally substituted arylthio", "optionally substituted heteroarylthio", "optionally substituted aralkyloxy", "optionally substituted heteroaralkyloxy", "optionally substituted aralkylthio", "optionally substituted heteroaralkylthio", "optionally substituted aryloxyalkyl", "optionally substituted heteroaryl oxyalkyl", "optionally substituted arylthioalkyl", "optionally substituted heteroarylthioalkyl", "optionally substituted arylsulfonyl", "optionally substituted heteroarylsulfonyl", "optionally substituted aralkyl sulfonyl", "optionally substituted

heteroaralkylsulfonyl", "optionally substituted alkoxy", "optionally substituted alkynyl", "optionally substituted sulfamoyl", and "optionally substituted arylcarbonyl". In this regard, these substituents can be selected from the Substituent Group A, and may be any ones as long as these substituents do not interfere the inhibitory activity against integrase.

The substituents are, for example, hydroxy, carboxy, halogen (e.g., F, Cl, Br or I), haloalkyl (e.g., CF_3 , CH_2CF_3 , and CH_2CCl_3), alkyl (e.g., methyl, ethyl, isopropyl and tert-butyl), alkenyl (e.g., vinyl), alkynyl (e.g., ethynyl), cycloalkyl (e.g., cyclopropyl), cycloalkenyl (e.g., cyclopropenyl), alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy and butoxy), alkenyloxy (e.g., vinyloxy and allyloxy), alkoxy-carbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl and tert-butoxycarbonyl), nitro, nitroso, optionally substituted amino (e.g., alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino and dimethylamino), acylamino (e.g., acetylamino and benzoylamino), aralkylamino (e.g., benzylamino, tritylamino and hydroxyamino), azide, aryl (e.g., phenyl), aralkyl (e.g., benzyl), cyano, isocyano, isocyanate, thiocyanate, isothiocyanate, mercapto, alkylthio (e.g., methylthio), alkylsulfonyl (e.g., methanesulfonyl and ethanesulfonyl), optionally substituted carbamoyl (e.g., alkylcarbamoyl (e.g., methylcarbamoyl, ethylcarbamoyl and dimethylcarbamoyl), sulfamoyl, acyl (e.g., formyl and acetyl), formyloxy, haloformyl, oxal, thioformyl, thiocarboxy, dithiocarboxy, thiocarbamoyl, sulfinio, sulfo, sulfoamino, hydrazino, azide, ureide, amidino, guanidino, phthalimide, etc.

Among the substituents of "optionally substituted aryl", "optionally substituted heteroaryl", "optionally substituted cycloalkyl", "optionally substituted cycloalkenyl" and "optionally substituted heterocycle" exemplified for R^6 , especially preferred is hydroxy, carboxy, halogen (e.g., F, Cl, Br or I), haloalkyl (e.g., CF_3 , CH_2CF_3 or CH_2CCl_3), alkyl (e.g., methyl, ethyl, isopropyl or tert-butyl), alkenyl (e.g., vinyl), alkynyl (e.g., ethynyl), cycloalkyl (e.g., cyclopropyl), cycloalkenyl (e.g., cyclopropenyl), alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy or butoxy), alkoxycarbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or tert-butoxycarbonyl), nitro, optionally substituted amino (e.g., alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino or dimethylamino), acylamino (e.g., acetyl amino or benzoylamino), aralkylamino (e.g., benzylamino, tritylamino) or hydroxyamino), azide, aryl (e.g., phenyl), aralkyl (e.g., benzyl), cyano, mercapto, alkylthio (e.g., methylthio), alkylsulfonyl (e.g., methanesulfonyl or ethanesulfonyl), optionally substituted carbamoyl, sulfamoyl, acyl (e.g., formyl or acetyl), formyloxy, thiocarbamoyl, sulfoamino, hydrazino, azide, ureide, amidino or guanidino. Especially preferable is alkyl, haloalkyl, halogen (especially F, Cl or Br) or alkoxy (especially methoxy), and further, mono-substitution or di-substitution is preferable.

Among the substituents of "optionally substituted alkylene" and "optionally substituted alkenylene" exemplified for Z^1 , Z^2 and Z^3 , especially preferred is hydroxy, carboxy, halogen (e.g., F, Cl, Br or I), haloalkyl (e.g., CF_3 , CH_2CF_3 or CH_2CCl_3), alkyl (e.g., methyl, ethyl, isopropyl or tert-butyl), alkenyl (e.g., vinyl), alkynyl

(e.g., ethynyl), cycloalkyl (e.g., cyclopropyl), cycloalkenyl (e.g., cyclopropenyl), alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy or butoxy), alkoxycarbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or tert-butoxycarbonyl), optionally substituted amino (e.g., alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino or dimethylamino), acylamino (e.g., acetylamino or benzoylamino), aralkylamino (e.g., benzylamino or tritylamino) or hydroxyamino), aryl (e.g., phenyl), aralkyl (e.g., benzyl), cyano, mercapto, alkylthio (e.g., methylthio), alkylsulfonyl (e.g., methanesulfonyl or ethanesulfonyl), optionally substituted carbamoyl, sulfamoyl, acyl (e.g., formyl or acetyl), formyloxy, thiocarbamoyl, sulfoamino, hydrazino, azide, ureide, amidine or guanidino.

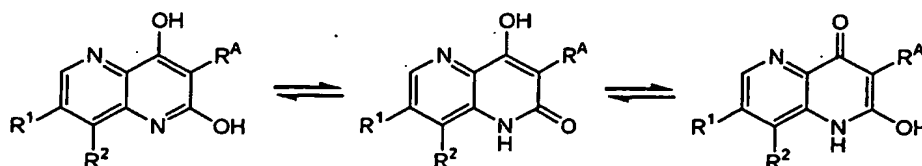
In the case that a group selected from Substituent Group A is "optionally substituted aryl", "optionally substituted heteroaryl", "optionally substituted cycloalkyl", "optionally substituted cycloalkenyl", "optionally substituted heterocycle", "optionally substituted aralkyl", "optionally substituted heteroaralkyl", "optionally substituted aryloxy", "optionally substituted heteroaryloxy", "optionally substituted arylthio", "optionally substituted heteroarylthio", "optionally substituted aralkyloxy", "optionally substituted heteroaralkyloxy", "optionally substituted aralkylthio", "optionally substituted heteroaralkylthio", "optionally substituted aryloxyalkyl", "optionally substituted heteroaryloxyalkyl", "optionally substituted arylthioalkyl", "optionally substituted heteroarylthioalkyl", "optionally substituted arylsulfonyl", "optionally substituted heteroarylsulfonyl", "optionally

substituted aralkylsulfonyl" or "optionally substituted heteroaralkylsulfonyl", especially preferred among the above substituents is hydroxy, carboxy, halogen (e.g., F, Cl, Br or I), haloalkyl (e.g., CF_3 , CH_2CF_3 or CH_2CCl_3), alkyl (e.g., methyl, ethyl, isopropyl or tert-butyl), alkenyl (e.g., vinyl), alkynyl (e.g., ethynyl), cycloalkyl (e.g., cyclopropyl), cycloalkenyl (e.g., cyclopropenyl), alkoxy (e.g., methoxy, ethoxy, propoxy or butoxy), alkoxycarbonyl (e.g., methoxycarbonyl, ethoxycarbonyl or tert-butoxycarbonyl), nitro, optionally substituted amino (e.g., alkylamino (e.g., methylamino, ethylamino or dimethylamino), acylamino (e.g., acetylamino or benzoylamino), aralkylamino (e.g., benzylamino or tritylamino) or hydroxyamino), azide, aryl (e.g., phenyl), aralkyl (e.g., benzyl), cyano, mercapto, alkylthio (e.g., methylthio), alkylsulfonyl (e.g., methanesulfonyl or ethanesulfonyl), optionally substituted carbamoyl, sulfamoyl, acyl (e.g., formyl or acetyl), formyloxy, thiocarbamoyl, sulfoamino, hydrazino, azide, ureide, amidino or guanidino. Especially, alkyl, haloalkyl, halogen (especially F, Cl or Br), or alkoxy (especially methoxy) is preferable, and further, monosubstitution or disubstitution is preferable.

The present invention includes a compound and a prodrug, a pharmaceutically acceptable salt or a solvate thereof. All of the theoretical possible tautomers and geometrical isomers of the compound of the present invention are also within the scope of the present invention. For example, a compound of the formula (I) wherein Y is oxo, thioxo or imino (a keto form) is also included in the present invention, as far as it is a

tautomer of a compound wherein Y is hydroxy, mercapto or amino (an enol form).

[Chemical formula 35]



A prodrug is a derivative of a compound of the present invention having a group which can be chemically or metabolically decomposed, and such a prodrug is converted into a pharmaceutically active compound of the present invention by means of solvolysis or by placing the compound *in vivo* under physiological conditions. Method for selecting and preparing an appropriate prodrug derivative is described in the literature such as *Design of Prodrugs*, Elsevier, Amsterdam 1985.

It is known that HIV multiplies vigorously in a lymph node even in the asymptomatic term. Thus, a prodrug of a compound of the present invention is preferably a lymph-directed one. The diseases caused by HIV include an AIDS-associated encephalopathy. Thus, a preferable prodrug of a compound of the present invention is a brain-directed one. As these lymph-directed prodrug and brain-directed prodrug, the following prodrugs with higher lipophilicity are preferable.

When a compound of the present invention has a carboxyl group, an ester derivative prepared by reacting an original acid compound with a suitable alcohol or an amide derivative prepared by reacting an original acid compound with a suitable amine is exemplified as a prodrug. An especially preferred ester derivative as a prodrug is

methylester, ethylester, n-propylester, isopropylester, n-butylester, isobutylester, tert-butylester, morpholinoethylester or N,N-diethylglycolamidoester.

When a compound of the present invention has a hydroxy group, an acyloxy derivative prepared by reacting a compound having a hydroxyl group with a suitable acylhalide or a suitable acid anhydride is exemplified as a prodrug. An especially preferred acyloxy derivative as a prodrug is $-O(=O)-CH_3$, $-OC(=O)-C_2H_5$, $-OC(=O)-(tert-Bu)$, $-OC(=O)-C_{15}H_{31}$, $-OC(=O)-(m-COONa-Ph)$, $-OC(=O)-CH_2CH_2COONa$, $-O(C=O)-CH(NH_2)CH_3$ or $-OC(=O)-CH_2-N(CH_3)_2$.

When a compound of the present invention has an amino group, an amide derivative prepared by reacting a compound having amino with a suitable acid halide or a suitable mixed anhydride is exemplified as a prodrug. An especially preferred amide derivative as a prodrug is $-NHC(=O)-(CH_2)_{20}CH_3$ or $-NHC(=O)-CH(NH_2)CH_3$.

Especially in the case of a compound of the present invention, a prodrug can be produced by the chemical modification of a substituent Y. For example, Y is substituted by acyl and it is examined whether or not the prodrug is converted into a compound of the present invention by means of solvolysis or by placing the compound under a physiological condition. Therefore, even if Y is a substituent other than hydroxy, mercapto or amino, a compound in which Y is converted to hydroxy, mercapto or amino by means of solvolysis or by placing the compound under a physiological condition is a prodrug of the present invention and is included in the scope of the present invention. For example, a compound converted into a compound of the present invention in phosphate buffer

(pH7.4)-ethanol or plasma is a prodrug of a compound of the present invention.

Pharmaceutically acceptable salts of a compound of the present invention include, as basic salts, for example, alkali metal salts such as sodium or potassium salts; alkaline-earth metal salts such as calcium or magnesium salts; ammonium salts; aliphatic amine salts such as trimethylamine, triethylamine, dicyclohexylamine, ethanolamine, diethanolamine, triethanolamine or procaine salts; aralkyl amine salts such as N, N-dibenzylethylenediamine salts; heterocyclic aromatic amine salts such as pyridin salts, picoline salts, quinoline salts or isoquinoline salts; quaternary ammonium salts such as tetramethylammonium salts, tetraethylammonium salts, benzyltrimethylammonium salts, benzyltriethylammonium salts, benzyltributylammonium salts, methyltrioctylammonium salts or tetrabutylammonium salts; and basic amino acid salts such as arginine salts or lysine salts. Acid salts include, for example, mineral acid salts such as hydrochloride, sulfates salts, nitrate salts, phosphates salts, carbonates salts, hydrogencarbonates or perchlorate; organic acid salts such as acetates, propionates, lactates, maleates, fumarates, tararic acid salts, malates, citrates salts, or ascorbates; sulfonates such as methanesulfonates, isethionates, benzenesulfonates, or p-toluenesulfonates; and acidic amino acid salts such as aspartates or glutamates.

Furthermore, various solvates of a compound of the present invention, for example, monosolvate, disolvate, monohydrate or dihydrate are also within the scope of the present invention.

The term "inhibit" means that a compound of the present invention suppresses the action of integrase.

The term "pharmaceutically acceptable" means harmless in view of the prevention and the treatment.

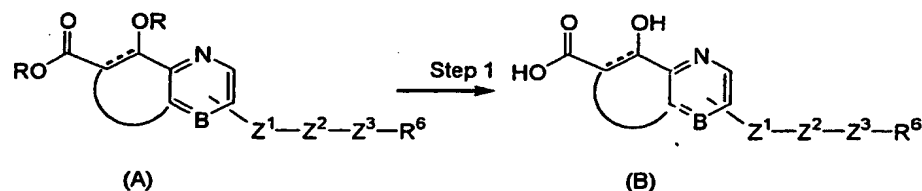
[0006]

Modes for Carrying out the Invention:

General and representative processes for preparing the compounds of the present invention are explained below.

The representative production processes described below are not intended to limit the process for preparing the compounds of the present invention. Also, other process can afford the compounds of the present invention.

[Chemical formula 36]



Step 1

This step is to prepare Compound (B) from Compound (A) by deprotecting a carboxyl protective group and a phenolic hydroxyl protective group.

This step can be carried out by heating with trialkylsilyl halide in the presence of alkali metal iodide in a reaction solvent.

As the trialkylsilyl halide, trimethylsilyl chloride can be used.

As the alkali metal iodide, NaI or KI can be used.

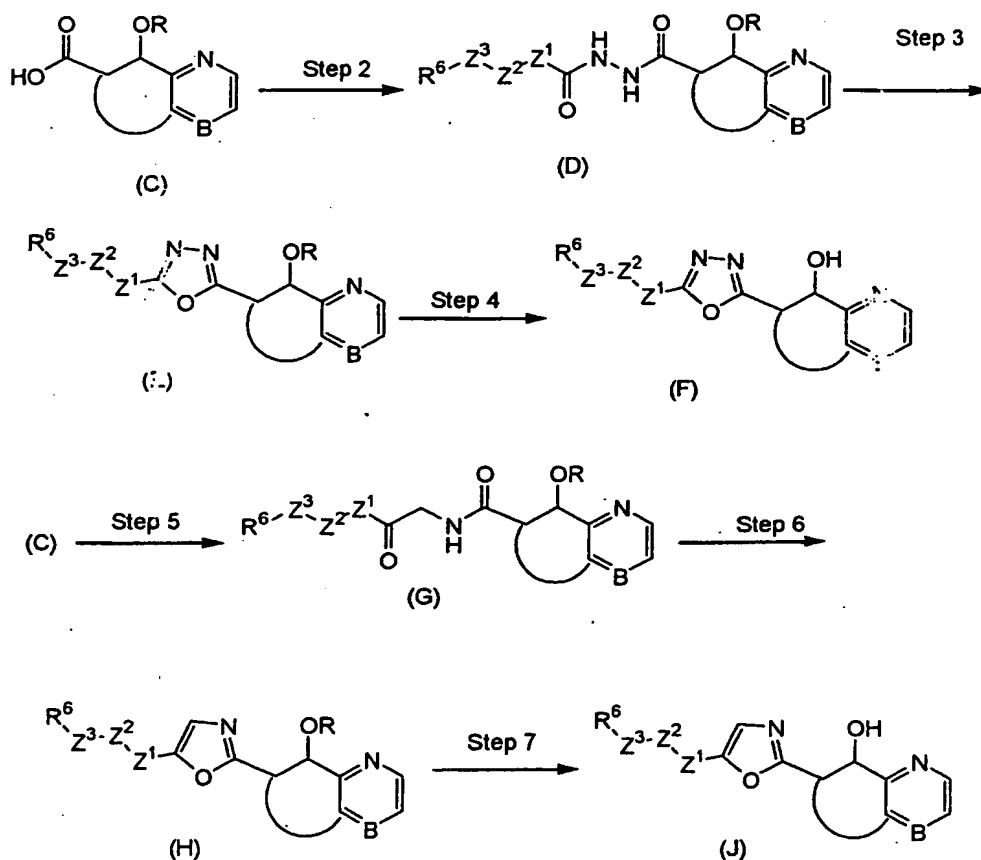
The reaction temperature may be from room temperature to 100°C, preferably from 70 to 90°C.

The reaction solvent may be a polar solvent such as acetonitrile.

This step can be carried out, using hydrogen bromide in acetic acid at elevated temperature. The reagent is preferably 47 % hydrogen bromide in acetic acid.

Alternatively, the reaction may be carried out, using BBr_3 at $0^\circ C$ to room temperature, or using pyridinium chloride at $150^\circ C$ to $220^\circ C$.

[Chemical formula 37]



Step 2

This step converts Compound (C) into Compound (D) by transforming carboxylic acid into diacyl hydrazine. This step may be carried out by reacting a carboxylic acid and monoacylhydrazine in the presence of a condensing reagent

in a suitable solvent.

As the condensing reagent, dicyclohexylcarbodiimide, or 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride can be used. If required, a reagent such as 1-hydroxybenzotriazole, N-hydroxysuccinimide or the like may be added.

The reaction temperature is from 0 to 100°C, preferably 20 to 30°C. The preferable reaction solvent is an aprotic solvent in general, and tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamide or the like is preferable.

Step 3

This step converts Compound (D) into Compound (E) by cyclizing diacylhydrazine to form an oxadiazole ring.

This step may be carried out by treating diacylhydrazine with phosphorus oxychloride or thionyl chloride at elevated temperature.

The reaction temperature is 50 to 100°C, preferably 80 to 100°C.

This Step may also be carried out using dibromotriphenylphosphorane in the presence of a base such as triethylamine, wherein the reaction temperature is 0 to 100°C, preferably 0 to 30°C. The reaction solvent is preferably dichloromethane, tetrahydrofuran or the like.

Step 4

This step converts Compound (E) into Compound (F) by carrying out the reaction in the same manner as in Step 1.

Step 5

This step is to prepare Compound (G) from Compound (C) by condensing a carboxylic acid and alpha-aminoketone to prepare an amide.

This step may be carried out by reacting the

carboxylic acid and alpha-aminoketone in the presence of a condensing reagent in a suitable solvent.

As the condensing reagent, dicyclohexylcarbodiimide, 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride or the like can be used. If necessary, a reagent such as 1-hydroxybenzotriazole, N-hydroxysuccinimide or the like may be added.

The reaction temperature is 0 to 100°C, preferably 20 to 30°C.

The reaction solvent is preferably an aprotic solvent in general, and tetrahydrofuran, N,N-dimethylformamide or the like are preferable.

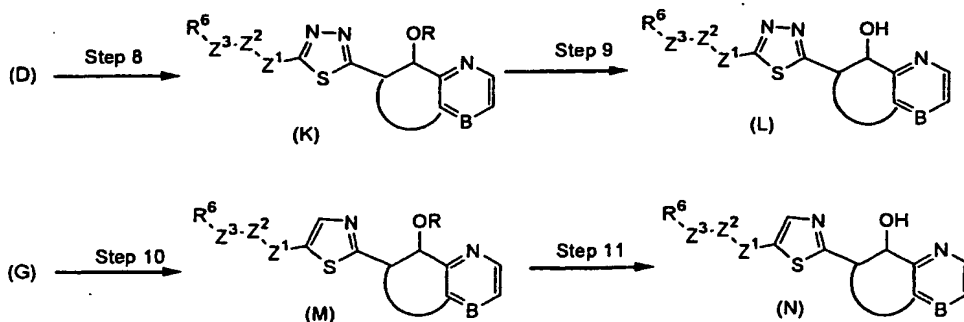
Step 6

This step converts Compound (G) into Compound (H) in the same manner as in Step 3.

Step 7

This step converts Compound (H) into Compound (J) in the same manner as in Step 1.

[Chemical formula 38]



Step 8

This step converts Compound (D) into Compound (K) by cyclizing diacylhydrazine into a thiadiazole ring.

This step may be carried out by heating diacylhydrazine with phosphorus pentasulfide or a Lawson

reagent.

The reaction temperature is 50 to 150°C, preferably from 80 to 100°C.

The reaction solvent is preferably toluene, tetrahydrofuran or the like.

Step 9

This step converts Compound (K) into Compound (L) in the same manner as in Step 1.

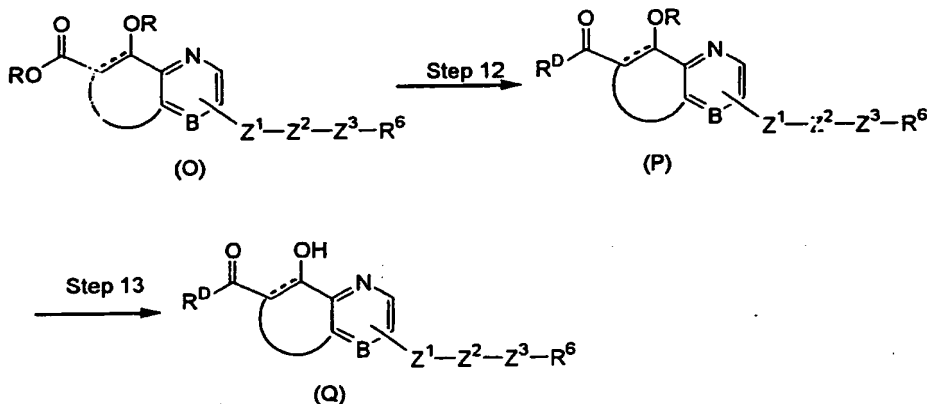
Step 10

This step converts Compound (G) into Compound (M) in the same manner as in Step 8.

Step 11

This step converts Compound (M) into Compound (N) in the same manner as in Step 1.

[Chemical formula 39]



(wherein R^D is alkyl, aryl, heteroaryl or the like.)

Step 12

This step converts Compound (O) into Compound (P) to form ketone from ester.

This step may be carried out by reacting ester and an organometallic reagent in a suitable solvent.

As the organometallic reagent, alkyllithium,

aryllithium, heteroaryllithium, a Grignard reagent or the like can be used.

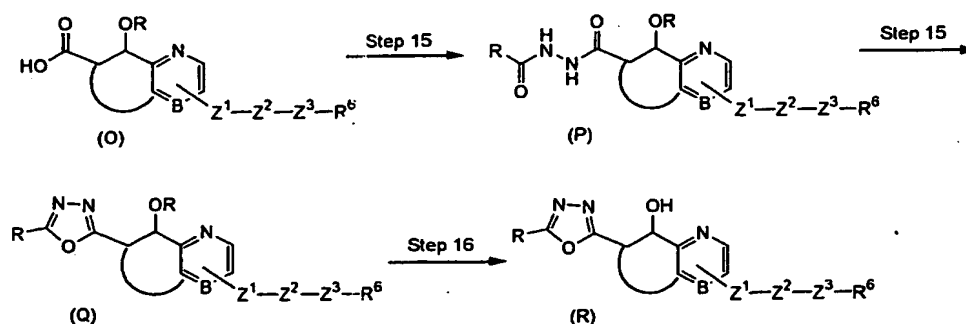
The reaction temperature is -70°C to room temperature, preferably -70°C to 0°C .

As the reaction solvent, an ether type solvent can be used, and tetrahydrofuran, diethyl ether or the like is preferable.

Step 13

This step converts Compound (P) into Compound (Q) in the same manner as in Step 1.

[Chemical formula 40]



Step 14

This step converts Compound (R) into Compound (S) in the same manner as in Step 2.

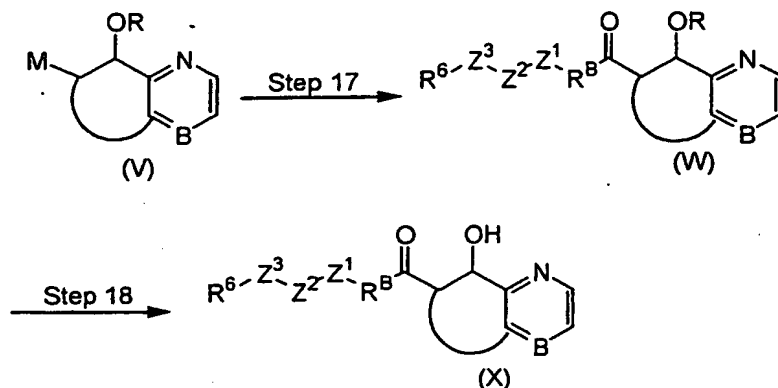
Step 15

This step converts Compound (S) into Compound (T) in the same manner as in Step 3.

Step 16

This step converts Compound (T) into Compound (U) in the same manner as in Step 1.

[Chemical formula 41]



Step 17

This step converts Compound (V) into Compound (W) to prepare a ketone body from a halogen compound ($X=Cl, Br, I$).

This step can be carried out by converting the halogen compound ($X=Cl, Br, I$) into a corresponding organometallic compound ($M=metal$) in the presence of an organometallic reagent, and then by treating it with a carboxylic acid chloride or a reactive ester in a suitable solvent.

As the organometallic reagent, alkyllithium, aryllithium or the like can be used.

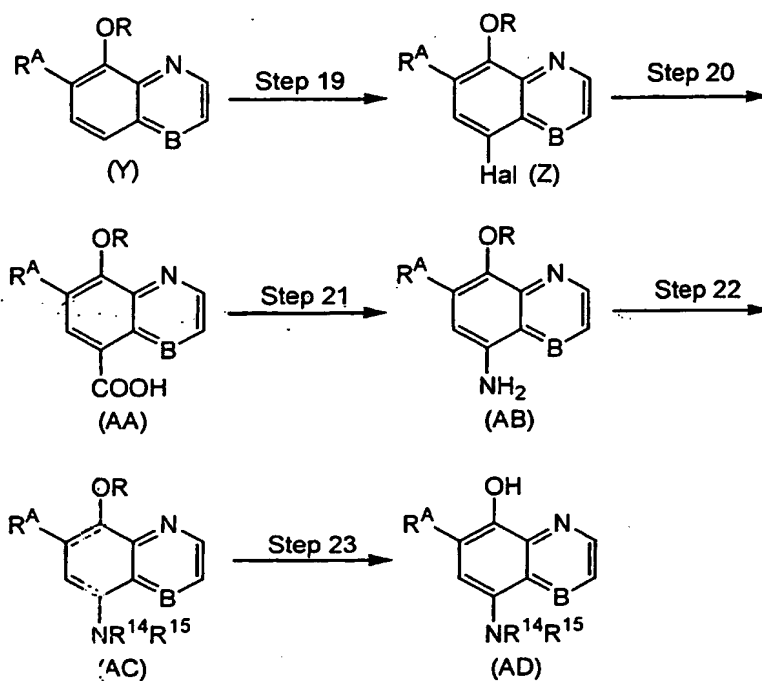
The reaction temperature is $-70^{\circ}C$ to room temperature, preferably -70 to $0^{\circ}C$.

As the reaction solvent, an ether type solvent can be used, and tetrahydrofuran, diethyl ether or the like is preferable.

Step 18

This step converts Compound (W) into Compound (X) in the same manner as in Step 1.

[Chemical formula 42]



Step 19

This step converts Compound (Y) into Compound (Z).

The step can be carried out by reacting Compound (Y) with bromine or the like in an acetic acid solvent in the presence of sodium acetate.

Step 20

This Step converts Compound (Z) into Compound (AA) by introducing carbon monoxide.

This Step is carried out by reacting Compound (Z) with carbon monoxide in a solvent such as dimethyl sulfoxide or the like in the presence of palladium acetate (II), 1,3-bis(diphenylphosphino)propane, triethylamine, and water.

Step 21

This Step converts Compound (AA) into Compound (AB) by the Curtius rearrangement reaction.

This Step can be carried out by treating Compound (AA)

with diphenylphosphoric acid azide and triethylamine in a solvent such as dimethylformamide or the like.

Step 22

This Step converts Compound (AB) into Compound (AC) by conventional N-alkylation, N-acylation, N-sulfonylation or the like.

Step 23

This Step converts Compound (AC) into Compound (AD) in the same manner as in Step 1.

Next, the use of the compound of the present invention is explained below.

The compound of the present invention is useful as a medicine such as an antiviral agent. The compound of the present invention has an outstanding inhibitory activity against integrase of viruses. Therefore, the compound of the present invention is expected to prevent or treat various diseases caused by viruses which produce integrase and grow in animal cells upon infection, and is useful as, for example, an integrase inhibitor against retroviruses (e.g., HIV-1, HIV-2, HTLV-1, SIV, FIV, etc.), especially, an anti-HIV agent.

The compound of the present invention can be used in combination with an anti-HIV agent which has other inhibitory mechanism such as a reverse transcriptase inhibitory agent and/or a protease inhibitory agent. Since any integrase inhibitor has not been on sale yet, it is useful to use the compound of the present invention in combination with a reverse transcriptase inhibitory agent and/or a protease inhibitory agent for therapy.

Further, the compound of the present invention can be

used not only as an anti-HIV mixture but also as a concomitant agent for enhancing the activity of the other anti-HIV agent in a cocktail therapy.

The compound of the present invention can be used in the gene therapy using a retrovirus vector derived from HIV or MLV to suppress the spread of the retrovirus infection over non-target tissues. Specifically, in the case that cells infected in vitro with such a vector are put back in a body, a previous administration of the compound of the present invention prevents an unnecessary infection.

The compound of the present invention can be administered orally or parenterally. For oral administration, the compound of the present invention can be used in any form of usual formulations, for example, solid formulations such as tablets, powders, granules and capsules; aqueous formulations; oleaginous suspensions; or solutions such as syrup or elixir. For parenteral administration, the compound of the present invention can be used as an aqueous or oleaginous suspension injection, or nose drops. In the preparation of such formulations, conventional excipients, binding agents, lubricants, aqueous solvents, oleaginous solvents, emulsifying agents, suspending agents, preservatives or stabilizers can be optionally used. As an anti-HIV agent, the use as oral agents is especially preferable.

The formulation according to the present invention may be manufactured by combining (for example, admixing) a curatively effective amount of a compound of the present invention with a pharmaceutically acceptable carrier or diluent. The formulation of the present invention may be manufactured with well-known and easily available

ingredients in accordance with a known method.

In the case of manufacturing a pharmaceutical composition according to the present invention, the active ingredient is admixed or diluted with a carrier, or the mixture is contained in a carrier in the form of capsule, sachet, paper, or other container. In case where a carrier functions as a diluent, the carrier is a solid, semi-solid, or liquid material, which functions as a medium for tablet, pill, powder medicine, intraoral medicine, elixir agent, suspending agent, emulsifier, dissolving agent, syrup agent, aerosol agent (solid in liquid medium), and ointment. Such a formulation may contain up to 10% of the active compound. It is preferred to formulate the compound of the present invention prior to the administration.

Any suitable carrier well known to those skilled in the art may be used for the formulation. In such formulation, the carrier is in the form of solid, liquid or a mixture thereof. For instance, the compound of the present invention is dissolved in 4 % dextrose/0.5 % sodium citrate aqueous solution so as to be 2 mg/ml concentration for intravenous injection. The types of the solid formulation include powder, tablet and capsule. Solid carrier consists of one or more of material(s) which serve also as fragrant, lubricant, dissolving agent, suspending agent, binder, tablet disintegrator or capsule. A tablet for oral administration contains a suitable excipient such as calcium carbonate, sodium carbonate, lactose, calcium phosphate or the like, together with a disintegrator such as corn starch and alginic acid and/or a binder such as gelatin and acacia, and a lubricant such as magnesium

stearate, stearic acid, or talc.

In a powder medicine, the carrier is a finely pulverized solid, which is blended with finely pulverized active ingredient. In a tablet, the active ingredient is admixed with a carrier having required binding power in a suitable ratio, and the mixture is solidified in a desired shape and size. Powder medicine and tablet contain as the active ingredient about 1 to about 99 % by weight of the novel compounds of the present invention. Examples of suitable solid carriers include magnesium carbonate, magnesium stearate, talc, sugar, lactose, pectin, dextrin, starch, gelatin, tragacanth gum, methyl cellulose, sodium carboxymethylcellulose, low-melting wax, and cocoa butter.

A liquid formulation contains suspending agent, emulsifier, syrup or elixir. The active ingredient may be dissolved or suspended in a pharmaceutically acceptable carrier such as sterile water, a sterile organic solvent or a mixture thereof. The active ingredient may be dissolved frequently in a suitable organic solvent such as propylene glycol aqueous solution. Other compositions can be prepared by dispersing the finely pulverized active ingredient in an aqueous starch, a sodium carboxymethylcellulose solution or a suitable oil.

The appropriate dosage of the compound of the present invention varies depending on the administration route, age, body weight, conditions of a patient, and kind of disease. In case of the oral administration, the daily dosage for an adult is between about 0.05 to about 3,000 mg, preferably about 0.1 to about 1,000 mg, and if necessary, the dosage is administered in divided portions. In case of the parenteral administration, the daily dosage for an adult is

between about 0.01 to about 1,000 mg, preferably about 0.05 to about 500 mg.

[0007]

Examples:

Examples of the present invention are described below. The reactions were usually carried out under nitrogen atmosphere, and the reaction solvents dried over molecular sieves were used. The extracts were dried over sodium sulfate or magnesium sulfate.

(Reagent)

n-Butyllithium = 1.5 mol/l hexane solution

Sodium hydride = 60% oil suspension

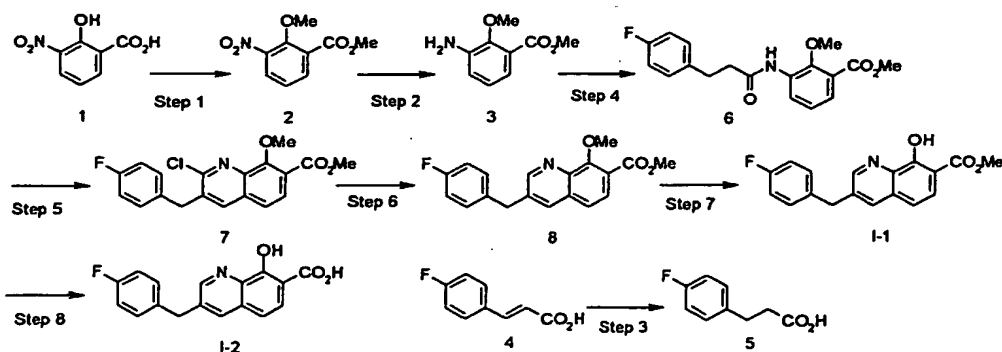
(Abbreviation)

Et = ethyl; MeOH = methanol; EtOH = ethanol; DMF = N,N-dimethylformamide; THF = tetrahydrofuran; DMSO = dimethylsulfoxide; HOBt = 1-hydroxybenzotriazole; WSCD = 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride.

[0008]

Reference Example 1

[Chemical formula 43]



Step 1

Potassium carbonate (77 g) was added to a solution of Compound 1, i.e. 3-nitrosalicylic acid (51 g, 279 mmol) in

DMF (250 ml), and dimethyl sulfate (58 ml) was added dropwise to the mixture while being cooled on a water bath (25°C). The reaction mixture was stirred at room temperature overnight. Then, the mixture was treated with aqueous ammonium chloride, and extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water and brine, and was dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo to give crude Compound 2 (56.3 g) as colorless crystals.

Step 2

To a solution of the crude Compound 2 (56.3 g) in a mixture of ethanol (200 ml), dioxane (200 ml) and water (40 ml) was added a suspension of 10% palladium carbon (2.82 g) in water (20 ml). The reaction mixture was stirred for 5.5 hours under hydrogen atmosphere at 1 atm. The reaction mixture was filtered through Celite and the solvent was evaporated off in vacuo. To the residue was added water (300 ml), and the mixture was extracted twice with ether. The extract was washed with water and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo to give crude Compound 3 (48.4 g, 266 mmol) as an oil.

Step 3

To a solution of Compound 4, i.e. 4-fluorocinnamic acid (50 g, 300 mmol) in DMF (500 ml) was added 10% palladium-carbon (10 wt%) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 6.5 hours under hydrogen atmosphere at 1 atm. The reaction mixture was filtered through Celite and the DMF was evaporated off in vacuo. To the residue

was added ethyl acetate (300 ml), and the mixture was filtered again through Celite. The filtrate was concentrated in vacuo to give crude Compound 5 (61.8 g) as colorless crystals.

Step 4

To a solution of Compound 5 (47.0 g, 279 mmol) in methylene chloride (350 ml) were added 1-ethyl 3-(3-dimethylaminopropyl)carbodiimide hydrochloride (69.2 g, 360 mmol) and 1-hydroxybenzotriazole (4.07 g, 31 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 60 minutes. A solution of the crude Compound 3 (48.4 g, 266 mmol) in methylene chloride (30 ml) was added dropwise to the solution, and the mixture was stirred for 2 hours at room temperature. To the reaction mixture was added ice water, and the mixture was stirred to separate the methylene chloride layer. The aqueous layer was extracted with methylene chloride. The aqueous layer was combined with the methylene chloride layer. The mixture was washed with 1N hydrochloric acid, saturated aqueous sodium hydrogen carbonate solution and saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The removal of the solvent in vacuo gave the crystalline residue, which were washed with diisopropyl ether to give Compound 6 (78.5 g, 237.0 mmol) as colorless crystals. Yield: 89.1% from Compound 1. M.p. 90 - 92°C

Step 5

DMF (2.74 g, 37.5 mmol) was added dropwise to phosphorus oxychloride (31 g, 200 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 30 minutes. To the mixture

was added Compound 6 (78.0 g, 235 mmol) as the crystals, and the reaction mixture was heated to room temperature, stirred for 30 minutes, and then stirred at 75°C for 18 hours. The phosphorus oxychloride was removed in vacuo, and ice water (50 ml) was added to the residue. The resulting resinous material was extracted with ethyl acetate, washed with saturated brine and saturated aqueous sodium hydrogencarbonate, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo to give crystals, which were washed with cold ethyl acetate to give Compound 7 (24.2 g, 67.3 mmol) as colorless crystals. Yield: 28.5%. M.p.: 126 - 127°C.

Step 6

To a solution of Compound 7 (23.9 g, 66.4 mmol) in a mixture of ethyl acetate (200 ml) and ethanol (400 ml) were added 5% palladium-carbon (10 wt%) and triethylamine (12.3 g, 122 mmol) under ice-cooling. After heating to room temperature, the mixture was stirred for 2 hours under hydrogen atmosphere of 1 atm. The reaction mixture was filtered through Celite and the filtrate was concentrated in vacuo. To the residue was added a mixture of ethyl acetate (250 ml) and water (150 ml), and the aqueous layer was separated. The aqueous layer was extracted with ethyl acetate. The organic layers were combined, washed with saturated brine, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo to give Compound 8 (19.3 g, 59.3 mmol) as colorless crystals. Yield: 89.2%; and m.p.: 60 - 60.5°C

Step 7

Compound I-1

To a solution of sodium iodide (276 mg, 1.84 mmol) in acetonitrile (5 ml) was added trimethylsilyl chloride (234 μ l, 1.84 mmol) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 10 minutes at room temperature. This mixture was cooled again with iced water, and a suspension of Compound 8 (120 mg, 0.369 mmol) in acetonitrile (1.5 ml) was added to the mixture, and then the reaction mixture was refluxed for 3.5 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, to which 10% aqueous sodium hydrogensulfite (13 ml) was added. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with water, and dried at 70°C to give Compound I-1 of the title (100 mg, 0.321 mmol) as colorless crystals in 87 % yield. The product was recrystallized from aqueous 80 % methanol to give 52 mg of Compound I-1 of the title as colorless crystals; and m.p.: 147.5 - 148.5°C (from 80% methanol - water).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.20 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.34-7.39 (3H, m), 7.81 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.16 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.87 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 11.28 (1H, brs).

Elemental Analysis: $C_{18}H_{14}FNO_3$

Calcd. (%): C, 69.45; H, 4.53; F, 6.10; N, 4.50.

Found (%): C, 69.43; H, 4.32; F, 5.90; N, 4.43.

Step 8

Compound I-2

To a solution of Compound I-1 (129 mg, 0.414 mmol) in 1,4-dioxane (9 ml) was added 1N-lithium hydroxide (6 ml) at room temperature, and the mixture was refluxed for 3 hours. After cooling to room temperature, 1N-hydrochloric acid (9

ml) was added to the reaction mixture. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with water, and dried at 70°C to give Compound I-2 of the title (122 mg, 0.410 mmol) as yellow crystals in 99% yield. This product was recrystallized from methanol to give Compound I-2 of the title (96 mg) as yellow crystals; m.p.: 236 - 237°C (from methanol).

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.22 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.27 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 7.36-7.41 (2H, m), 7.86 (1H, d, $J=8.7$ Hz), 8.31 (1H, brs), 8.86 (1H, brs).

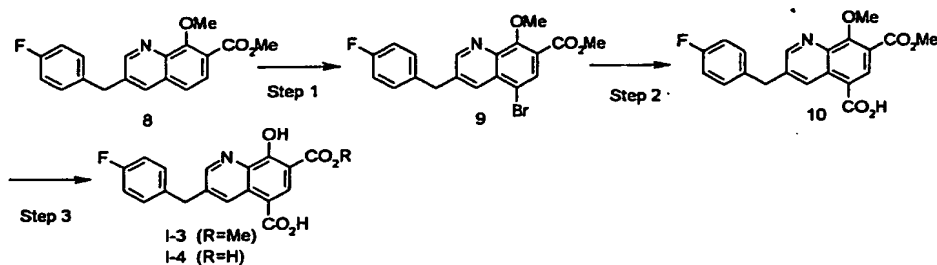
Elemental Analysis: $C_{17}H_{12}FNO_3$

Calcd. (%): C, 68.68; H, 4.07; F, 6.39; N, 4.71.

Found (%): C, 68.54; H, 4.08; F, 6.25; N, 4.68.

Example 1

[Chemical formula 44]



Step 1.

To a solution of Compound 8 (32.3 g, 99.2 mmol; obtained in Step 6 of Reference Example 1) in acetic acid (400 ml) was added sodium acetate (10.4 g, 127 mmol), and then a solution of bromine (5.62 ml, 109 mmol) in acetic acid (10 ml) was added dropwise to the mixture in 15 minutes. After stirring for 100 minutes at room temperature, sodium acetate (10.4 g, 127 mmol) and a solution of bromine (5.62 ml, 109 mmol) in acetic acid (10

ml) were added. After stirring for 1.5 hours, sodium acetate (20.4 g, 249 mmol) was added to the reaction mixture, which was then stirred under ice-cooling. To the reaction mixture was added aqueous 10% sodium hydrogen sulfite (260 ml) and water (250 ml), and the mixture was stirred at the same temperature for 30 minutes. The precipitated crystals were collected by filtration and washed with water. The crystals were dissolved in ethyl acetate (600 ml), and the solution was washed successively with aqueous 10% sodium hydrogen sulfite, aqueous sodium hydrogencarbonate and water, and dried over anhydrous magnesium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo, and the residue was recrystallized from acetone-hexane to give Compound 9 (37.4 g, 92.5 mmol) as pale yellow crystals. Yield: 93.2%; m.p.: 110 - 111°C.

Step 2.

To a suspension of Compound 9 (3.05 g, 7.55 mmol), palladium (II) acetate (339 mg, 1.51 mmol) and 1,3-bis(diphenylphosphino)propane (781 mg, 1.89 mmol) in dimethyl sulfoxide (60 ml) were successively added triethylamine (10.5 ml, 75.3 mmol) and water (15 ml) at room temperature. The mixture was stirred for 30 minutes at room temperature, and then stirred under carbon monoxide atmosphere of 1 atm at room temperature for 1 hour and then stirred at 70°C for 2 hours. The reaction solution was diluted with ethyl acetate (120 ml) and water (120 ml), filtered through Celite, and the residue was washed with ethyl acetate (60 ml) and water (60 ml). The filtrate was concentrated in vacuo to remove ethyl acetate. To the residue was added aqueous 10% citric acid (60 ml). The

precipitated crystals were collected by filtration, washed with water, and recrystallized from ethyl acetate - methanol (1:1 v/v) to give Compound 10 (2.16 g, 58.5 mmol) as pale brown crystals. Yield: 78%.

Step 3.

Compound I-3

To a solution of Compound 10 (150 mg, 0.406 mmol) in methylene chloride (10 ml) was added aluminum chloride (271 mg, 2.03 mmol) under ice-cooling. The reaction mixture was heated to room temperature, stirred for 1.5 hours. To the reaction solution was added 1N-hydrochloric acid (10 ml) for separation. The separated aqueous layer was washed with chloroform. Crystals precipitated from the aqueous layer were collected by filtration, washed with water, and dried at 70°C to give Compound I-3 (71 mg, 0.20 mmol) of the title as colorless crystals in 49% yield. This product was recrystallized from methanol to afford Compound I-3 of the title as colorless crystals (59 mg); m.p.: 237 - 239°C (from methanol).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33-7.38 (2H, m), 8.63 (1H, s), 8.91 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.25 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 12.76 (1H, brs).

Elemental Analysis: $C_{19}H_{14}FNO_5$

Calcd. (%): C, 64.23; H, 3.97; F, 5.35; N, 3.94.

Found (%): C, 63.83; H, 3.85; F, 5.27; N, 3.90.

Compound I-4.

To a solution of Compound 10 (150 mg, 0.406 mmol) in methylene chloride (30 ml) was added a solution of boron tribromide in 1M-methylene chloride (4 ml, 4.0 mmol) under

ice-cooling. The reaction mixture was heated to room temperature and stirred for 2 days. To the reaction mixture was added water, and the mixture was stirred for 30 minutes at room temperature. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with ethyl acetate, and recrystallized from methanol to give Compound I-4 of the title (38 mg, 0.11 mmol) as yellow crystals; m.p.: 279 - 282°C (from methanol). Yield: 26%.

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.34 (2H, s), 7.15-7.21 (2H, m), 7.36-7.40 (2H, m), 8.76 (1H, s), 8.89 (1H, brs), 9.76 (1H, brs), 12.77 (1H, brs).

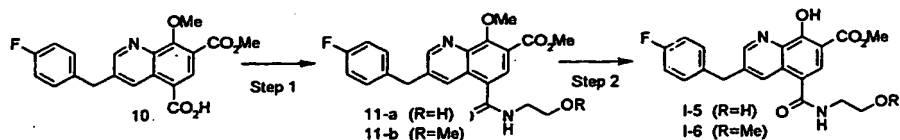
Elemental Analysis: $C_{18}H_{12}FNO_5$, MeOH

Calcd. (%): C, 61.13; H, 4.32; F, 5.09; N, 3.75.

Found (%): C, 60.45; H, 4.33; F, 4.87; N, 3.78.

Example 2

[Chemical formula 45]



Step 1

To a suspension of Compound 10 (400 mg, 1.08 mmol; obtained in Step 2 of Example 1) and 1-hydroxybenzotriazole (15 mg, 0.11 mmol) in DMF (2 ml) were added successively 2-aminoethanol (79 μ l, 1.3 mmol) and 1-ethyl-3-(3-dimethylaminopropyl) carbodiimide hydrochloride (228 mg, 1.19 mmol) at room temperature, and the mixture was stirred for 1 hour and left to stand alone for 13 hours at room temperature. Water (10 ml) was added dropwise to the reaction mixture at room temperature. The precipitated crystals were collected by filtration, washed with water,

and dried at 70°C to give Compound 11-a (419 mg, 1.02 mmol) as colorless crystals in 94% yield.

Compound 11-b (952 mg, 2.23 mmol) as colorless crystals was obtained in 92% yield from Compound 10 (900 mg, 2.44 mmol) in a manner similar to above procedure.

Step 2

Compound I-5

To a solution of Compound 11-a (200 mg, 0.486 mmol) in methylene chloride (10 ml) was added aluminum chloride (324 mg, 2.43 mmol) under ice-cooling. The reaction mixture was heated to room temperature, and stirred for 1 hour. To the reaction solution was added water (30 ml), and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with 1N-hydrochloric acid, aqueous 10% sodium hydrogencarbonate and saturated brine, and dried over anhydrous sodium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo to give Compound I-5 of the title as crude crystals (57 mg), which were recrystallized from acetone-ethyl ether to give Compound I-5 of the title (31 mg, 0.078 mmol) as colorless crystals in 16% yield; m.p.: 207 - 208°C (from acetone-ethyl ether).

NMR (CDCl₃) δ : 3.67-3.72 (2H, m), 3.89-3.92 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.53 (1H, brs), 6.97-7.03 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.67 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.82 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.81 (1H, brs).

Elemental Analysis: C₂₁H₁₉FN₂O₅

Calcd. (%): C, 63.31; H, 4.81; F, 4.77; N, 7.03.

Found (%): C, 62.96; H, 4.75; F, 4.61; N, 6.87.

Compound I-6.

The crude crystals of Compound I-6 of the title (100 mg) were synthesized from Compound 11-b (200 mg, 0.469 mmol) in a manner similar to the procedure for Compound I-5. The crystals were recrystallized from ethyl acetate - ethyl ether to give Compound I-6 of the title (60 mg, 0.15 mmol) as pale yellowish green crystals in 31% yield; m.p.: 152 - 154°C (from ethyl acetate - ethyl ether).

NMR (CDCl₃) δ : 3.41 (3H, s), 3.60-3.63 (2H, m), 3.68-3.72 (2H, m), 4.05 (3H, s), 4.16 (2H, s), 6.40 (1H, brs), 6.97-7.02 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.69 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.84 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.88 (1H, brs).

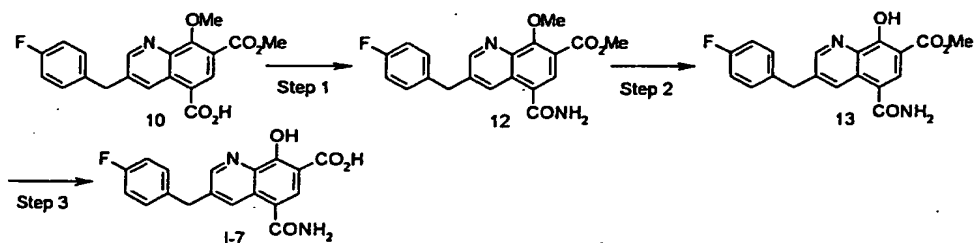
Elemental Analysis: C₂₂H₂₃FN₂O₅ 0.1HCl

Calcd. (%): C, 63.51; H, 5.11; Cl, 0.85; F, 4.57; N, 6.73.

Found (%): C, 61.58; H, 4.99; Cl, 0.69; F, 4.33; N, 6.60.

Example 3

[Chemical formula 46]



Step 1

Crude crystals of Compound 12 were obtained from Compound 10 (735 mg, 1.99 mmol, obtained in Step 2 of Example 1) in a manner similar to Step 1 of Example 2. The crude crystals were recrystallized from ethyl acetate to give Compound 12 (491 mg, 1.33 mmol) as colorless crystals in 67% yield.

Step 2.

Crude crystals of Compound 13 were obtained from Compound 12 (1.00 g, 2.72 mmol) in a manner similar to Step 7 of Reference Example 1. The crude crystals were recrystallized from 90% methanol-water to give Compound 13 (724 mg, 2.04 mmol) as colorless crystals in 75% yield.

Step 3.

Compound I-7

Crude crystals of Compound I-7 of the title were obtained from Compound 13 (231 mg, 0.652 mmol) in a manner similar to Step 8 of Reference Example 1. The crude crystals were recrystallized from methanol to give Compound I-7 of the title (138 mg, 0.406 mmol) as yellow crystals in 62% yield; m.p.: 265 - 266°C (from methanol).

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.28 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.33 (1H, brs), 7.34-7.39 (2H, m), 8.05 (1H, brs), 8.28 (1H, s), 8.86 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 9.23 (1H, d, $J=1.8$ Hz).

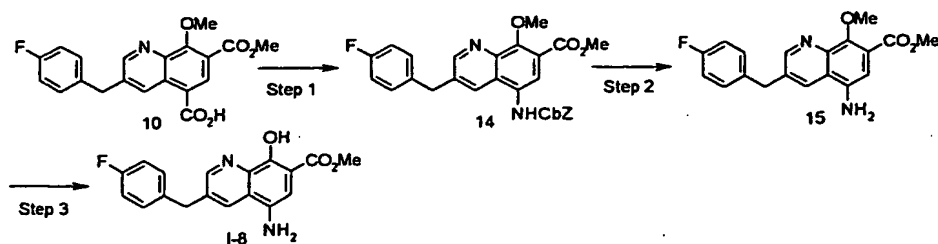
Elemental Analysis: $C_{18}H_{13}FN_2O_4$

Calcd. (%): C, 63.53; H, 3.85; F, 8.23; N, 5.58.

Found (%): C, 61.64; H, 3.86; F, 8.00; N, 5.30.

Example 4

[Chemical formula 47]



Step 1

To a solution of Compound 10 (7.500 g, 20.31 mmol; obtained in Step 2 of Example 1) in DMF (140 ml) were added

dropwise a solution of diphenylphosphoric acid azide (7.27 g, 26.4 mmol) in DMF (5 ml) and a solution of triethylamine (7.93 ml, 56.9 mmol) in DMF (5 ml) successively at room temperature. The mixture was stirred at room temperature for 45 minutes. To the reaction solution was added benzyl alcohol (60 ml), and the mixture was stirred in an oil bath at 100°C for 45 minutes, cooled to room temperature, and poured into water (600 ml). After stirring at room temperature for 1 hour, the precipitated crystals were collected by filtration, washed with water and diisopropyl ether, and dried at 70°C to give Compound 14 (7.694 g, 16.22 mmol) as colorless crystals. Yield 79.8%.

Step 2.

10% Palladium-carbon (385 mg, 5wt%) and a suspension of Compound 14 (7.694 g, 16.22 mmol) in ethyl acetate (100 ml) were added to ethyl acetate (50 ml) under ice-cooling. After heating to room temperature, 99.5% ethanol (150 ml) was added to the mixture. The mixture was stirred for 2 hours under hydrogen atmosphere of 1 atm. The reaction mixture was filtered through Celite, and the solvent was evaporated off in vacuo to give crude Compound 15 (5.695 g) as yellow oil.

Step 3

Compound I-8

Crude crystals of Compound I-8 of the title were obtained from Compound 15 (100 mg, 0.295 mmol) in a manner similar to Step 7 of Reference Example 1. The crude crystals were recrystallized from ethyl acetate-ethyl ether to give Compound I-8 of the title (44 mg, 0.13 mmol) as

pale brown crystals in 46% yield; m.p.: 114 - 115°C (from ethyl acetate - ethyl ether).

NMR (CDCl₃) δ: 3.71 (2H, brs), 4.00 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.99-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.19 (1H, s), 7.88 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.86 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.27 (1H, brs).

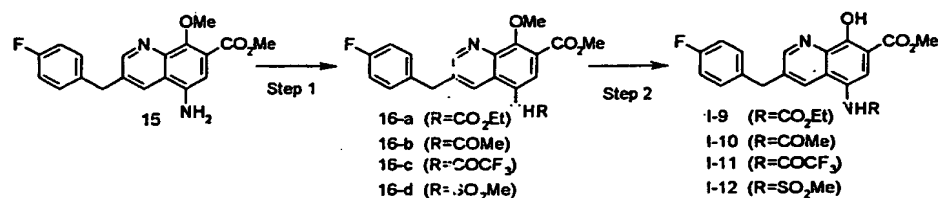
Elemental Analysis: C₁₈H₁₅FN₂O₃ · 0.1HCl

Calcd. (%): C, 65.52; H, 4.61; Cl, 1.07; F, 5.76; N, 8.49.

Found (%): C, 62.75; H, 4.34; Cl, 1.36; F, 5.20; N, 8.40.

Example 5

[Chemical formula 48]



Step 1

To a suspension of Compound 15 (196 mg, 0.576 mmol; obtained in Step 2 of Example 4) in pyridine (5 ml) was added ethyl chlorocarbonate (165 µl, 1.73 mmol) under ice-cooling. The mixture was stirred for 1.5 hours. 0.25N-Hydrochloric acid (20 ml) was added to this reaction mixture, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed twice with each of 0.25N-hydrochloric acid, aqueous 10% sodium hydrogencarbonate and saturated brine, dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo to give crude crystals of Compound 16-a (234 mg), which were recrystallized from diisopropyl ether to give Compound 16-a (179 mg, 0.434 mmol) as colorless crystals in 74% yield.

Compounds 16-b to 16-d were prepared in a manner

similar to above procedure. Specifically, Compound 16-b (196 mg, 0.513 mmol) was obtained as colorless crystals in 85% yield from Compound 15 (205 mg, 0.602 mmol); Compound 16-c (178 mg, 0.408 mmol) as pale pink crystals in 85% yield, from Compound 15 (200 mg, 0.588 mmol); and Compound 16-d (176 mg, 0.421 mmol) as pale orange crystals in 76% yield, from Compound 15 (189 mg, 0.555 mmol).

Step 2

Compound I-9

Crude crystals of Compound I-9 of the title (76 mg) were obtained in a manner similar to Step 7 of Reference Example 1, from Compound 16-a (150 mg, 0.364 mmol). The crystals were subjected to silica gel column chromatography and was eluted with a mixture of chloroform, methanol and water (32:6:0.5 v/v). Fractions containing the intended compound were concentrated in vacuo. The resultant residue was dissolved in chloroform, and the solution was washed twice with each of 1N-hydrochloric acid and water, and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo and the residue was recrystallized from ethyl ether to give Compound I-9 of the title (18 mg, 0.045 mmol) as colorless crystals in 12% yield; m.p.: 205 - 206°C (from chloroform - ethyl ether).

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.73 (3H, brs), 3.92 (3H, s), 4.12 (2H, brq, $J=6.7$ Hz), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.35-7.40 (2H, m), 7.84 (1H, brs), 8.21 (1H, brs), 8.88 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.39 (1H, brs), 11.14 (1H, brs).

Compound I-10

In a manner similar to Step 7 of Reference Example 1,

Compound 16-b (150 mg, 0.392 mmol) afforded crude crystals of Compound I-10 of the title (71 mg). The crystals were subjected to silica gel column chromatography and was eluted with chloroform - methanol - water (32:6:0.5 v/v). Fractions containing the intended compound were concentrated in vacuo. The residue was dissolved in chloroform, and the solution was washed twice with each of 1N hydrochloric acid and water, and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo, and the resulting residue was recrystallized from ethyl ether to give Compound I-10 of the title (49 mg, 0.13 mmol) as colorless crystals in 34% yield; m.p.: 243 - 245°C (from chloroform - ethyl ether).

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.13 (3H, s), 3.91 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.33-7.37 (2H, m), 7.87 (1H, s), 8.22 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.86 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.83 (1H, s), 11.13 (1H, brs).

Elemental Analysis: $C_{20}H_{17}FN_2O_4$

Calcd. (%): C, 65.21; H, 4.65; F, 5.16; N, 7.60.

Found (%): C, 64.93; H, 4.66; F, 5.01; N, 7.43.

Compound I-11

In a manner similar to Step 7 of Reference Example 1, Compound 16-C (175 mg, 0.401 mmol) afforded a crude Compound I-11 of the title, which was recrystallized from ethyl acetate - ethyl ether to give Compound I-11 of the title (94 mg, 0.22 mmol) as pale brown crystals in 55% yield; m.p.: 191 - 192°C (from ethyl acetate - ethyl ether). NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.13-7.19 (2H, m), 7.32-7.37 (2H, m), 7.82 (1H, s), 7.96 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.93 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.33 (1H, brs).

Elemental Analysis: $C_{20}H_{14}F_4N_2O_4$

Calcd. (%): C, 56.88; H, 3.34; F, 17.99; N, 6.63.

Found (%): C, 56.88; H, 3.34; F, 17.39; N, 6.33.

Compound I-12

In a manner similar to Step 7 of Reference Example 1, Compound 16-d (169 mg, 0.404 mmol) afforded a crude Compound I-12 of the title, which was subjected to silica gel column chromatography and was eluted with chloroform - methanol - water (32:6:0.5 v/v). Fractions containing the intended compound were concentrated in vacuo. The residue was dissolved in chloroform, and the solution washed twice with each of 1N-hydrochloric acid and water, and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo, and the residue was recrystallized from ethyl ether to give Compound I-12 of the title (82 mg, 0.20 mmol) as pale pink crystals in 50% yield; m.p.: 189.5 - 190.5°C (from chloroform - ethyl ether).

NMR (DMSO- d_6) δ : 2.94 (3H, s), 3.92 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.12-7.17 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 7.78 (1H, s), 8.42 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.89 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 9.57 (1H, brs), 11.16 (1H, brs).

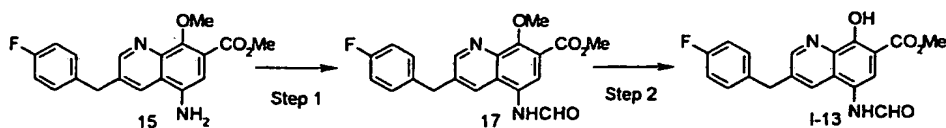
Elemental Analysis: $C_{19}H_{17}FN_2O_3S$

Calcd. (%): C, 56.43; H, 4.24; F, 4.70; N, 6.93; S, 7.93.

Found (%): C, 55.48; H, 4.19; F, 4.52; N, 6.53; S, 7.74.

Example 6

[Chemical formula 49]



Step 1

A mixture of 98% formic acid (3.75 g, 79.8 mmol) and acetic anhydride (8.5 g, 83.3 mmol) was stirred for 1 hour at 50°C, and then cooled to room temperature. A portion (2 ml) of this solution was charged in a flask, and Compound 15 (209 mg, 0.614 mmol, obtained in Step 2 of Example 4) was added, and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. The reaction mixture was ice-cooled, and an aqueous 10% sodium hydrogencarbonate was added thereto, and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with water, dried over sodium sulfate, and concentrated to remove the solvent. The residue was subjected to silica gel column chromatography and was eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (1:2 v/v). Fractions containing the intended compound were concentrated in vacuo to give Compound 17 (159 mg, 0.432 mmol) as colorless crystals in 70% yield.

Step 2

Compound I-13

In a manner similar to Step 7 of Reference Example 1, Compound 17 (140 mg, 0.380 mmol) afforded a crude Compound I-1 of the title, which was subjected to silica gel column chromatography and was eluted with chloroform - methanol - water (32:6:0.5 v/v). Fractions containing the intended compound were concentrated in vacuo. The residue was dissolved in chloroform, and the solution was washed twice with each of 1N-hydrochloric acid and water, and dried over sodium sulfate. After removing the solvent in vacuo, the residue was recrystallized from ethyl ether to give Compound I-13 of the title (61 mg, 0.17 mmol) as colorless

crystals in 61% yield; m.p.: 217 - 219°C (from chloroform - ethyl ether).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 8.15 (1H, s), 8.32 (1H, brs), 8.42 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.90 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 11.21 (1H, brs).

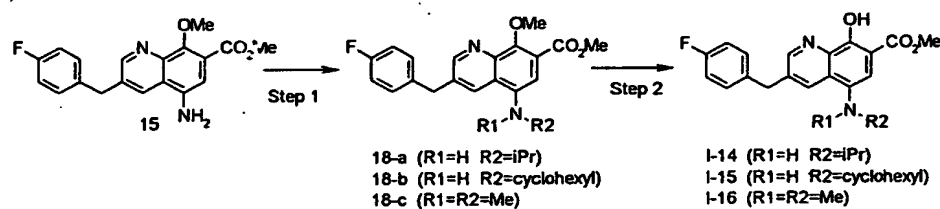
Elemental Analysis: $C_{19}H_{15}FN_2O_4$

Calcd. (%): C, 64.40; H, 4.27; F, 5.36; N, 7.91.

Found (%): C, 64.18; H, 4.41; F, 4.95; N, 7.46.

Example 7

[Chemical formula 50]



Step 1

To a solution of Compound 15 (273 mg, 0.803 mmol, obtained in Step 2 of Example 4) in methylene chloride (10 ml) were added acetone (71 μ l, 1.9 mmol), sodium triacetoxyborohydride (255 mg, 1.20 mmol) and acetic acid (138 μ l, 2.41 mmol) under ice-cooling. The mixture was heated to room temperature and stirred for 1.5 hours. After the addition of acetone (71 μ l, 1.9 mmol), the mixture was stirred for 3 hours at room temperature, and was left to stand alone as it was for 15 hours. To the reaction mixture was added ethyl acetate, and the mixture was washed with saturated brine, and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo, and the residue was subjected to silica gel column chromatography and was eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (1:1 v/v).

Fractions containing the intended compound were concentrated in vacuo to give Compound 18-a (181 mg, 0.473 mmol) as yellow oil in 59% yield.

In a manner similar to above procedure, Compound 18-b and Compound 18-c were obtained. Specifically, Compound 15 (395 mg, 1.16 mmol) afforded Compound 18-b (277 mg, 0.656 mmol) as yellow green crystals in 57% yield; and Compound 15 (199 mg, 0.585 mmol) afforded Compound 18-c (212 mg, 0.575 mmol) as a yellow oil in 98% yield.

Step 2

Compound I-14

In a manner similar to Step 7 of Reference Example 1, Compound 18-a (175 mg, 0.458 mmol) afforded a crude Compound I-14 of the title, which was subjected to silica gel column chromatography and was eluted with chloroform - methanol - water (32:6:0.5 v/v). Fractions containing the intended compounds were concentrated in vacuo. The residue was dissolved in chloroform, and the solution was washed twice with each of 1N-hydrochloric acid and water, and further washed twice with each of aqueous 10% sodium hydrogencarbonate and saturated brine, and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo, and the residue was recrystallized from ethyl ether - diisopropyl ether to give Compound I-14 of the title (32 mg, 0.087 mmol) as yellow crystals in 19% yield; m.p.: 121 - 122°C (ethyl ether - diisopropyl ether).

NMR (CDCl₃) δ : 1.29 (6H, d, J=6.3 Hz), 3.69 (1H, septet, J=6.3 Hz), 4.01 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.15-7.19 (2H, m), 7.92 (1H, d, J=1.8 Hz), 8.83 (1H, d, J=1.8 Hz), 11.26 (1H, s).

Elemental Analysis: $C_{21}H_{21}FN_2O_3$

Calcd. (%): C, 68.47; H, 5.75; F, 5.16; N, 7.60.

Found (%): C, 67.99; H, 5.69; F, 4.95; N, 7.50.

Compound I-15

In a manner similar to Step 7 of Reference Example 1, Compound 18-b (410 mg, 0.970 mmol) afforded a crude Compound I-15 of the title, which was subjected to silica gel column chromatography and was eluted with ethyl acetate. Fractions containing the intended compound were concentrated in vacuo. The residue was recrystallized from 33% acetonitrile - water to give Compound I-15 of the title (82.5 mg, 0.202 mmol) as yellow crystals in 21% yield; m.p.: 75.5 - 77.5°C (from 33% acetonitrile - water).

NMR ($CDCl_3$) δ : 1.23-1.82 (8H, m), 2.08-2.12 (2H, m), 3.25-3.32 (1H, m), 4.02 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.01 (1H, s), 7.15-7.20 (2H, m), 7.90 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.83 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 11.24 (1H, s).

Elemental Analysis: $C_{24}H_{25}FN_2O_3$

Calcd. (%): C, 70.57; H, 6.17; F, 4.65; N, 6.87.

Found (%): C, 67.56; H, 6.33; F, 4.18; N, 6.21.

Compound I-16

In a manner similar to Step 7 of Reference Example 1, Compound 18-c (209 mg, 0.567 mmol) afforded a crude Compound I-16 of the title, which was subjected to silica gel column chromatography and was eluted with chloroform - methanol - water (32:6:0.5 v/v). Fractions containing the desired compound were concentrated in vacuo. The residue was dissolved in chloroform, and the solution was washed twice with each of 1N-hydrochloric acid and water, and

further washed twice with each of aqueous 10% sodium hydrogencarbonate and saturated brine, and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo, and the residue was recrystallized from diisopropyl ether to give Compound I-16 of the title (77 mg, 0.22 mmol) as brown crystals in 38% yield; m.p.: 62 - 63 °C (from chloroform - diisopropyl ether).

NMR (CDCl₃) δ: 2.76 (6H, s), 4.02 (3H, s), 4.18 (2H, s), 6.98-7.04 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.43 (1H, s), 8.26 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.83 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.55 (1H, brs).

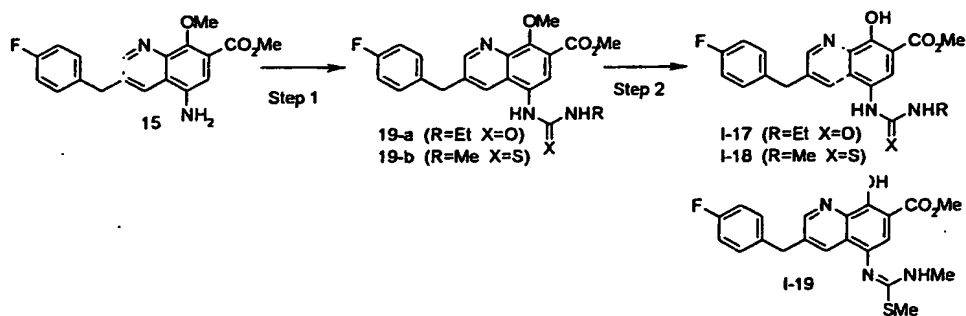
Elemental Analysis: C₂₀H₁₉FN₂O₃

Calcd. (%): C, 67.79; H, 5.40; F, 5.36; N, 7.90.

Found (%): C, 64.37; H, 5.56; F, 4.93; N, 7.41.

Example 8

[Chemical formula 51]



Step 1

To a solution of Compound 15 (230 mg, 0.676 mmol; obtained in Step 2 of Example 4) in tetrahydrofuran (6 ml) were added ethyl isocyanate (161 µl, 2.03 mmol) and bis(tri-N-butyltin) oxide (2 drops) under ice-cooling, and the mixture was warmed to room temperature and stirred for 2.5 hours. After the addition of ethyl isocyanate (161 µl, 2.03 mmol), the mixture was stirred for 2 hours at room

temperature, and was left to stand alone for 12 hours. The solvent was evaporated off in vacuo, and the residue was recrystallized from ethyl ether to give Compound 19-a (185 mg, 0.450 mmol) as colorless crystals in 67% yield.

In a manner similar to above procedure, Compound 15 (240 mg, 0.705 mmol) afforded Compound 19-b (209 mg, 0.505 mmol) as colorless crystals in 72% yield.

Step 2

Compound I-17

To a solution of Compound 19-a (185 mg, 0.450 mmol) in methylene chloride (12 ml) was added aluminum chloride (300 mg, 2.25 mmol) under ice-cooling. The reaction mixture was heated to room temperature and stirred for 1 hour. To the reaction mixture were added an aqueous 10% citric acid (12 ml) and ethyl acetate (36 ml), and the precipitated crystals were collected by filtration. The crystals were dissolved in chloroform, and the solution was washed twice with each of aqueous 10% citric acid and saturated brine, and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo, and the residue was recrystallized from ethyl acetate to give Compound I-17 of the title (62 mg, 0.16 mmol) as pale yellow crystals in 35% yield; m.p.: 280 - 282°C (from chloroform - ethyl acetate).

NMR (DMSO- d_6) δ : 1.06 (3H, t, $J=7.2$ Hz), 3.07-3.16 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.31 (1H, t, $J=5.4$ Hz), 7.12-7.18 (2H, m), 7.31-7.36 (2H, m), 8.00 (1H, s), 8.19 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 8.26 (1H, s), 8.85 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 10.96 (1H, brs).

Elemental Analysis: $C_{21}H_{20}FN_3O_4$.

Calcd. (%): C, 63.47; H, 5.07; F, 4.78; N, 10.57.

Found (%): C, 62.71; H, 5.01; F, 4.64; N, 10.27.

Compound I-18

In a manner similar to the procedure of the synthesis of Compound I-17, Compound 19-b (91 mg, 0.22 mmol) afforded a crude Compound I-18 of the title, which was recrystallized from ethyl acetate to give Compound I-18 of the title (12 mg, 0.030 mmol) as pale yellow crystals in 14% yield; m.p.: 189 - 191°C (from ethyl acetate).

NMR (CDCl₃) δ: 3.06 (3H, d, J=4.5 Hz), 4.04 (3H, s), 4.15 (2H, s), 5.70 (1H, m), 6.97-7.04 (2H, m), 7.13-7.17 (2H, m), 7.52 (1H, s), 7.88 (1H, s), 8.03 (1H, d, J=2.1 Hz), 8.84 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.96 (1H, brs).

Compound I-19

In a manner similar to Step 7 of Reference Example 1, Compound 19-b (206 mg, 0.498 mmol) afforded a crude Compound I-19 of the title (158 mg), which was recrystallized from ethyl acetate to give Compound I-19 of the title (97 mg, 0.24 mmol) as yellow crystals in 49% yield; m.p.: 198.5 - 199.5°C (from ethyl acetate).

NMR (CDCl₃) δ: 2.27 (3H, brs), 2.99 (3H, brs), 3.99 (3H, s), 4.15 (2H, s), 4.61 (1H, brs), 6.96-7.03 (2H, m), 7.14-7.18 (2H, m), 7.35 (1H, s), 7.99 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.80 (1H, d, J=2.4 Hz), 11.53 (1H, brs).

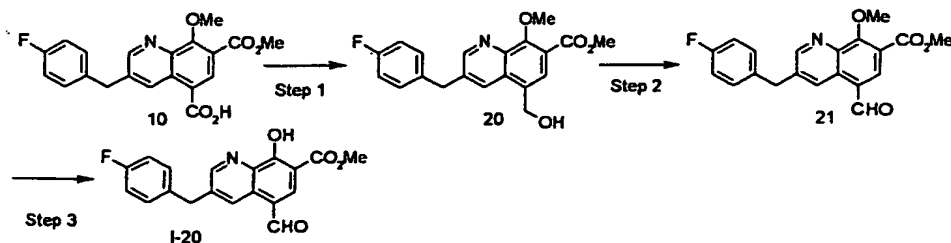
Elemental Analysis: C₂₁H₂₀FN₃O₃S

Calcd. (%): C, 61.00; H, 4.88; F, 4.59; N, 10.16; S, 7.75.

Found (%): C, 60.84; H, 4.76; F, 4.45; N, 9.88; S, 7.55.

Example 9

[Chemical formula 52]



Step 1

To a solution of Compound 10 (450 mg, 1.22 mmol; obtained in Step 2 of Example 1) in tetrahydrofuran (15 ml) was added a solution of 1,1'-carbonyldiimidazole (296 mg, 1.83 mmol) in tetrahydrofuran (3 ml) at room temperature. The mixture was refluxed for 5 minutes and cooled to room temperature. To the reaction mixture was added a solution of sodium borohydride (47 mg, 1.2 mmol) in water (3.6 ml), and the mixture was stirred at room temperature for 10 minutes. To the reaction mixture was added an aqueous 10% sodium hydrogencarbonate (18 ml), and the mixture was extracted with ethyl acetate. The extract was washed with saturated brine, dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated off in vacuo, and the residue was subjected to silica gel column chromatography and was eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (1:1 v/v). Fractions containing the intended compound were concentrated in vacuo to give Compound 20 (342 mg, 0.962 mmol) as colorless oil in 79% yield.

Step 2

To a solution of Compound 20 (342 mg, 0.962 mmol) in chloroform (20 ml) was added manganese (IV) oxide (1.25 g, 14.4 mmol) at room temperature and the mixture was refluxed for 22 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, filtered through Celite, and the filtrate was

concentrated in vacuo. The residue was subjected to silica gel column chromatography and was eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (2:1 v/v). Fractions containing the intended compound were concentrated in vacuo to give Compound 21 (149 mg, 0.422 mmol) as colorless crystals in 44% yield.

Step 3

Compound I-20

To a suspension of Compound 21 (213 mg, 0.603 mmol) and sodium iodide (723 mg, 4.82 mmol) in acetonitrile (10 ml) was added a solution of trimethylsilyl chloride (612 μ l, 4.82 mmol) in acetonitrile (2.5 ml) under ice-cooling, and the mixture was stirred for 15 minutes. To the reaction mixture was added a suspension of sodium hydrogencarbonate (405 mg, 4.82 mmol) in acetonitrile (2.5ml), and the mixture was stirred for 15 minute while being heated to room temperature. Then, the mixture was further refluxed for 1 hour, cooled to room temperature, and mixed with aqueous 10% sodium hydrogen sulfite (30 ml). The precipitated crystals were collected by filtration, washed with water, and dried at 70°C to give Compound I-20 of the title as yellow crystals (112 mg). The crystals were recrystallized from methanol - ethyl acetate to give Compound I-20 of the title (54.5 mg, 0.161 mmol) as pale yellow crystals in 27% yield; m.p.: 301 - 302°C (from methanol - ethyl acetate).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.70 (3H, s), 4.10 (2H, s), 7.10-7.16 (2H, m), 7.27-7.32 (2H, m), 8.21 (1H, brs), 8.43 (1H, brs), 9.36 (1H, brs), 9.57 (1H, brs).

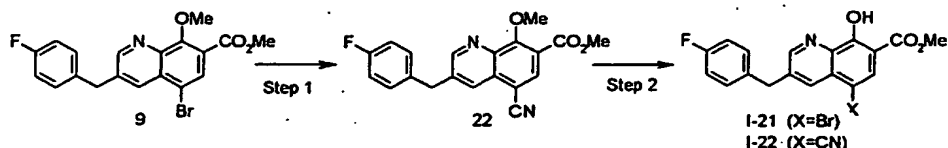
Elemental Analysis: $C_{19}H_{14}FNO_4$

Calcd. (%): C, 67.25; H, 4.16; F, 5.60; N, 4.13.

Found (%): C, 61.23; H, 3.57; F, 5.00; N, 3.94.

Example 10

[Chemical formula 53]



Step 1

A solution of Compound 9 (800 mg, 1.98 mmol; obtained in Step 1 of Example 1), copper cyanide (709 mg, 7.92 mmol), tetraethylammonium cyanide (310 mg, 1.98 mmol), tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (72.5 mg, 0.079 mmol) and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (176 mg, 0.317 mg) in dioxane (10 ml) was refluxed for 1.5 hours. Tris(dibenzylideneacetone)dipalladium (72.5 mg, 0.079 mmol), and 1,1'-bis(diphenylphosphino)ferrocene (176 mg, 0.317 mg) were added, and the mixture was refluxed for 4 hours. The reaction mixture was cooled to room temperature, and ethyl acetate (80 ml) was added thereto. The mixture was stirred for 20 minutes. The reaction mixture was filtered through Celite. The filtrate was washed with aqueous 10% sodium hydrogencarbonate and saturated brine, and dried over sodium sulfate. The solution was concentrated in vacuo, and the residue was subjected to silica gel column chromatography and was eluted with *n*-hexane - ethyl acetate (3:1 v/v). Fractions containing the intended compound were concentrated in vacuo, and the residue was recrystallized from diisopropyl ether to give Compound 22 (502 mg, 1.43 mmol) as pale pink crystals in 73% yield.

Step 2

Compound I-21

In a manner similar to Step 3 of Example 9, Compound 9 (150 mg, 0.371 mmol, obtained in Step 1 of Example 1) afforded Compound I-21 of the title (143 mg, 0.367 mmol) as colorless crystals in 99% yield; m.p.: 152°C (from 33% acetonitrile - water).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.91 (3H, s), 4.30 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.37-7.42 (2H, m), 8.08 (1H, s), 8.24 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.94 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.31 (1H, brs).

Elemental Analysis: $C_{16}H_{13}BrFNO_3$

Calcd. (%): C, 55.41; H, 3.36; Br, 20.48; F, 4.87; N, 3.59.

Found (%): C, 54.91; H, 3.41; Br, 19.73; F, 5.05; N, 3.65.

Compound I-22

In a manner similar to Step 3 of Example 9, Compound 22 (150 mg, 0.428 mmol) afforded crude crystals of Compound I-22 of the title, which were recrystallized from ethyl acetate - ethyl ether to afford Compound I-22 of the title (112 mg, 0.333 mmol) as pale pink crystals in 78% yield; m.p.: 178 - 179°C (from ethyl acetate - ethyl ether).

NMR (DMSO- d_6) δ : 3.91 (3H, s), 4.32 (2H, s), 7.14-7.20 (2H, m), 7.39-7.44 (2H, m), 8.25 (1H, brs), 8.40 (1H, brs), 9.01 (1H, brs).

Elemental Analysis: $C_{19}H_{13}FN_2O_3$

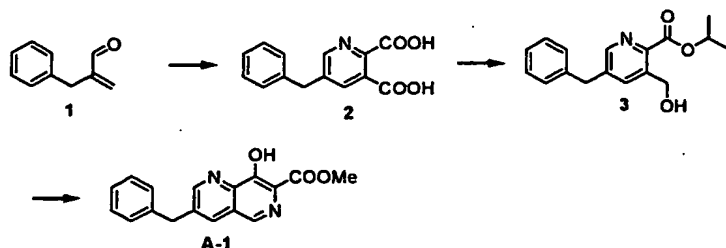
Calcd. (%): C, 67.85; H, 3.90; F, 5.65; N, 8.33.

Found (%): C, 67.09; H, 3.95; F, 5.47; N, 8.16.

The following compounds having 1,6-naphthylidene nucleus were synthesized:

Example A-1

[Chemical formula 54]



Compound A-1: Methyl 3-Benzyl-8-hydroxy-1,6-naphthylidene-7-carboxylate

1) 2-Benzyl-2-propenal (27.78 g, 190 mmol) which is known and described in US 4973695, and 2-aminobutanedicarboxylic acid diethyl ester (29.95 g, 160 mmol) which is known and described in Chem. Pharm. Bull., 1989, 37, 3236, were reacted according to the method described in Japanese Patent publication (Kokai) S64-16764/1989, and the product was subjected to alkaline hydrolysis using 4N-sodium hydroxide (160 ml, 640 mmol) to give 2-benzylpyridine-2,3-dicarboxylic acid 2 (23.22 g) in 56 % yield.

NMR (DMSO- d_6) δ : 4.09 (2H, s) 7.20-7.35 (5H, m), 8.03 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.68 (1H, d, $J=2.1$ Hz).

2) The above Compound 2 (2.52 g, 9.80 mmol) was heated in acetic anhydride at 120°C for 2 hours. The solvent was evaporated off, and the resulting acid anhydride was subjected to alcoholysis by isopropyl alcohol and then to reduction of acid chloride according to the method described in J. Med. Chem., 1989, 32, 827, to give isopropyl 5-benzyl-3-hydroxymethyl-pyridine-2-carboxylate 3 (560 mg) in 20% yield.

NMR (CDCl₃) δ : 1.44 (6H, d, $J=6.3$ Hz), 3.69 (1H, brt, $J=6.9$ Hz), 4.04 (2H, s), 4.75 (2H, d, $J=6.3$ Hz), 5.34 (1H, sec, $J=6.3$ Hz), 7.15-7.33 (5H, m), 7.63 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 8.56

(1H, d, J=2.1 Hz).

3) The above Compound 3 (550 mg, 1.93 mmol) and N-tosylglycine methyl ester were subjected to the Mitsunobu reaction and then to a ring-closing reaction by the action of 1M-sodium methoxide, according to the method described in WO02/30930, to give Compound A-1 (557 mg) in 85% yield; m.p.: 174°C.

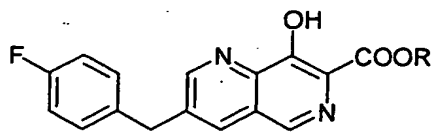
Elemental Analysis: $C_{17}H_{14}N_2O_3$

Calcd. (%): C, 69.38; H, 4.79; N, 9.52.

Found (%): C, 69.40; H, 4.78; N, 9.34.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.12 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.22-7.39 (5H, m), 7.98 (1H, m), 8.76 (1H, s), 9.10 (1H, d, J=2.1 Hz), 11.76 (1H, s).

In a manner similar to the method of Example A-1, Compounds A-2 and A-3 were synthesized:
[Chemical formula 55]



A-2: R = Me

A-3: R = Et

Example A-2

Compound A-2: Methyl 3-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthylidene-7-carboxylate; m.p.: 218 - 219°C.

Elemental Analysis: $C_{17}H_{13}FN_2O_3$

Calcd. (%): C, 65.38; H, 4.20; N, 8.97.

Found (%): C, 65.19; H, 4.19; N, 8.90.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.13 (3H, s), 4.23 (2H, s), 7.02-7.08 (2H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 7.97 (1H, m), 8.77 (1H, s), 9.08 (1H,

d, $J=2.1\text{Hz}$), 11.77 (1H, s).

Example A-3

Compound A-3: Ethyl 3-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthylidene-7-carboxylate; m.p.: 209 - 211°C

Elemental Analysis: $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{FN}_2\text{O}_3$

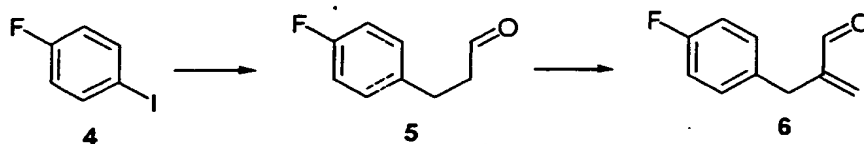
Calcd. (%): C, 66.25; H, 4.63; N, 8.58.

Found (%): C, 66.03; H, 4.44; N, 8.47.

NMR (CDCl_3) δ : 1.53 (3H, t, $J=7.1\text{Hz}$), 4.22 (2H, s), 4.60 (2H, q, $J=7.2\text{Hz}$), 7.00-7.08 (2H, m), 7.18-7.22 (2H, m), 7.96 (1H, m), 8.77 (1H, s), 9.07 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 11.93 (1H, s).

2-(4-Fluorobenzyl)-2-propenal 6 was synthesized by the following process:

[Chemical formula 56]



1) 4-Fluoroiodobenzene 4 (50 g, 225 mmol) and allyl alcohol (23 ml, 337 mmol) were subjected to Heck reaction in the presence of palladium acetate, according to the method describe in Chem. Commun., 1984, 1287. The reaction mixture was distilled in vacuo (94-96°C, 7 mmHg) to give 3-(4-fluorophenyl)propional 5 (27.5 g) in 80% yield.

NMR (CDCl_3) δ : 2.73-2.79 (2H, m), 2.93 (2H, t, $J=7.4\text{Hz}$), 6.94-7.00 (2H, m), 7.12-7.17 (2H, m), 9.81 (1H, t, $J=1.2\text{Hz}$).

2) The above Compound 5 (53 g, 348 mmol) and 37% formalin (31.2 ml) were heated in diethylamine hydrochloride (38.3 g) at 110°C for 1 hour. The mixture was diluted with ether,

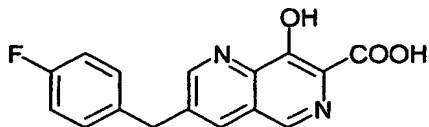
and washed three times with water. The extract was dried over magnesium sulfate, and distilled in vacuo (101-103°C, 8 mmHg) to give 2-(4-fluorobenzyl)-2-propenal 6 (45.3 g) in 79% yield.

NMR (CDCl₃) δ : 3.54 (2H, s), 6.07 (1H, d, J=0.6Hz), 6.11 (1H, t, J=1.4Hz), 6.94-7.01 (2H, m), 7.11-7.16 (2H, m), 9.59 (1H, s).

Example A-4

Compound A-4: 3-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthylidene-7-carboxylic acid

[Chemical formula 57]



A-4

To a solution of Compound A-2 (156 mg, 0.5 mmol) in methanol - tetrahydrofuran (8 ml) was added 2N-sodium hydroxide (1 ml), and the mixture was refluxed for 1.5 hours. After cooling, 2N-hydrochloric acid was added thereto, and the solvent was evaporated off. The precipitated crystals were collected by filtration and washed with water and ether. The crystals were further washed with acetone to give Compound A-4 (72 mg) in 48% yield; m.p.: 257°C.

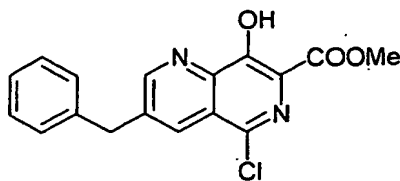
FABMS: m/z 299 (M+H)⁺

NMR (DMSO-d₆) δ : 4.19 (2H, s), 7.12-7.18 (2H, m), 7.34-7.39 (2H, m), 8.21 (1H, d, J=2.1Hz), 8.40 (1H, s), 8.88 (1H, d, J=2.1Hz).

Example A-5

Compound A-5: Methyl 3-benzyl-5-chloro-8-hydroxy-1,6-naphthylidene-7-carboxylate

[Chemical formula 58]



A-5

To a solution (10 ml) of Compound A-1 (118 mg, 0.4 mmol) in acetonitrile (10 ml) was added N-chlorosuccinimide (59 mg, 0.44 mmol), and the mixture was refluxed for 30 minutes. After cooling, the mixture was concentrated and methanol was added thereto. The precipitated crystals were collected by filtration and washed with methanol. The crystals were recrystallized from methanol-chloroform to give Compound A-5 (69 mg) in 52% yield; m.p.: 209 - 210°C.

Elemental Analysis: $C_{17}H_{11}ClN_2O_3$

Calcd. (%): C, 62.11; H, 3.99; N, 8.52.

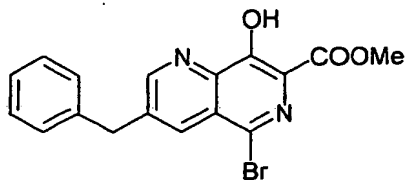
Found (%): C, 62.17; H, 3.90; N, 8.44.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.11 (3H, s), 4.28 (2H, s), 7.22-7.39 (5H, m), 8.34 (1H, dt, $J=0.9, 2.1$ Hz), 9.11 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.78 (1H, s).

Example A-6

Compound A-6: Methyl 3-benzyl-5-bromo-8-hydroxy-1,6-naphthylidene-7-carboxylate

[Chemical formula 59]



A-6

To a solution of Compound A-1 (106 mg, 0.36 mmol) in acetonitrile (10 ml) was added N-bromosuccinimide (71 mg, 0.4 mmol), and the mixture was stirred at room temperature for 1.5 hours. To the reaction mixture was added aqueous 0.5M-sodium thiosulfate, and the mixture was extracted twice with chloroform. The organic layer was washed three times with water, dried over sodium sulfate, and concentrated. The precipitated crystals were collected by filtration and washed with methanol. The resulting crystals were recrystallized from methanol-chloroform to give Compound A-6 (108 mg) in 81% yield; m.p.: 213 - 214°C. Elemental Analysis: $C_{17}H_{13}BrN_2O_3$

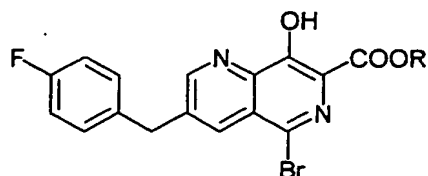
Calcd. (%): C, 54.71; H, 3.51; N, 7.51.

Found (%): C, 54.77; H, 3.35; N, 7.35.

NMR ($CDCl_3$) δ : 4.11 (3H, s), 4.29 (2H, s), 7.22-7.39 (5H, m), 8.30 (1H, dt, $J=0.9, 2.1$ Hz), 9.07 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.77 (1H, s).

In a manner similar to the procedure of Example A-6, Compounds A-7 and A-8 were prepared.

[Chemical formula 60]



A-7: R = Me

A-8: R = Et

Example A-7

Compound A-7: Methyl 5-bromo-3-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthylidene-7-carboxylate; m.p.: 234 - 236°C.

Elemental Analysis: $C_{17}H_{12}BrFN_2O_3$

Calcd. (%): C, 52.19; H, 3.09; N, 7.16.

Found (%): C, 52.29; H, 2.99; N, 7.05.

NMR (CDCl₃) δ : 4.11 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.02-7.09 (2H, m), 7.17-7.23 (2H, m), 8.28 (1H, dt, $J=0.9, 2.1$ Hz), 9.05 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.78 (1H, s).

Example A-8

Compound A-8: Ethyl 5-bromo-3-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthylidene-7-carboxylate; m.p.: 154 - 155°C.

Elemental Analysis: C₁₈H₁₄BrFN₂O₃

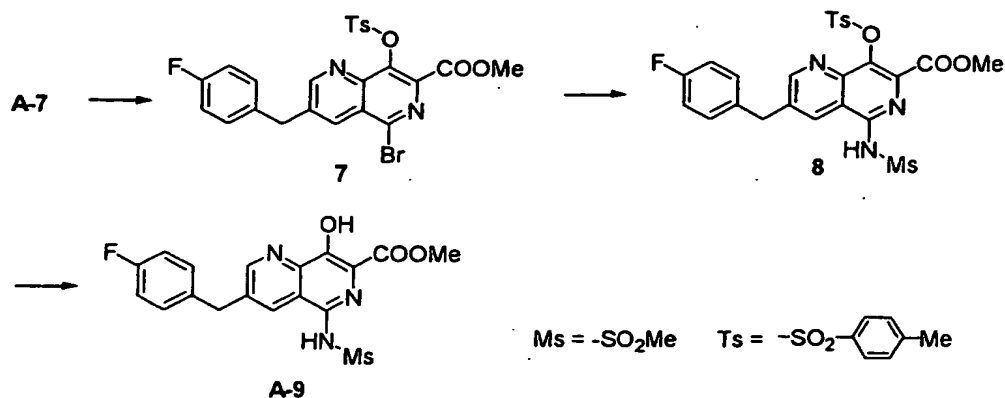
Calcd. (%): C, 53.35; H, 3.48; N, 6.91.

Found (%): C, 53.42; H, 3.14; N, 6.91.

NMR (CDCl₃) δ : 1.51 (3H, t, $J=7.1$ Hz), 4.26 (2H, s), 4.59 (2H, q, $J=7.2$ Hz), 7.03-7.08 (2H, m), 7.16-7.23 (2H, m), 8.27 (1H, m), 9.04 (1H, d, $J=2.1$ Hz), 11.93 (1H, s).

Example A-9

[Chemical formula 61]



Compound A-9: Methyl 3-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-5-methanesulfonylamino-1,6-naphthylidene-7-carboxylate

1) To a solution of Compound A-7 (3.28 g, 8.38 mmol) and triethylamine (1.67 ml, 12 mmol) in methylene chloride (60 ml) was added tosyl chloride (1.60 g, 8.4 mmol), and the

mixture was stirred at room temperature overnight. Tosyl chloride (160 mg, 0.84 mmol) was further added to the mixture, and the mixture was stirred for 2 hours. The resulting mixture was concentrated, diluted with ethyl acetate, washed with aqueous saturated ammonium chloride, water and aqueous saturated sodium hydrogen carbonate, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated off, and the residue was purified by silica gel column chromatography. The precipitated crystals were collected by filtration, and washed with isopropanol - acetone to give compound 7 (4.08 g) in 89% yield.

NMR (CDCl₃) δ : 2.44 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.03-7.09 (2H, m), 7.16-7.20 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 7.84 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.28 (1H, m), 8.88 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$).

2) According to the method described in the literature (Org. Lett., 2000, 2, 1101.), a mixture of Compound 7 (613 mg, 1.12 mmol) and methane sulfonamide (127 mg, 1.34 mmol) was refluxed in dioxane and in the presence of palladium acetate (11 mg, 0.05 mmol), xantphos (43 mg, 0.075 mmol) and cesium carbonate (489 mg, 1.5 mmol) for 2 hours under nitrogen atmosphere, to give Compound 8 (618 mg) in 98% yield.

NMR (CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 3.16 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.09-7.14 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J=7.8\text{Hz}$), 7.81 (2H, d, $J=8.4\text{Hz}$), 8.56 (1H, m), 8.62 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 12.23 (1H, s).

3) To a solution of Compound 8 (150 mg, 0.27 mmol) in tetrahydrofuran (3 ml) was added 1M-sodium methoxide (0.81 ml, 0.81 mmol) under ice-cooling, and the mixture was

stirred at room temperature for 2 hours. The reaction mixture was neutralized with 1N-hydrochloric acid, and extracted twice with chloroform. The organic layer was washed with water, dried over sodium sulfate, and concentrated. The resulting crystals were collected by filtration and washed with ethyl acetate to give Compound A-9 (59 mg) in 54% yield; m.p.: 205 - 210°C.

FABMS: m/z 406 (M+H)⁺.

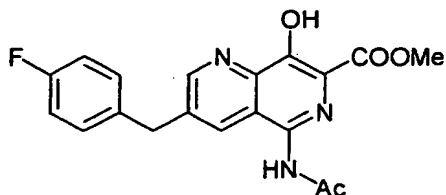
NMR (DMSO-d₆) δ: 3.53 (3H, s), 3.94 (3H, s), 4.26 (2H, s), 7.16 (2H, dd, J=8.9, 8.9Hz), 7.39 (2H, dd, J=5.7, 8.7Hz), 8.56 (1H, s), 9.14 (1H, d, J=1.8Hz), 10.79 (1H, brs), 11.23 (1H, brs).

In a manner similar to the procedure of Example A-9, the following Compounds A-10 and A-11 were synthesized.

Example A-10

Compound A-10: Methyl 5-acetylamino-3-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-1,6-naphthylidene-7-carboxylate

[Chemical formula 62]



A-10

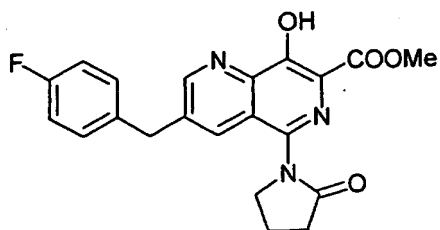
M.p.: 263 - 267°C.

FABMS: m/z 370 (M+H)⁺

NMR (DMSO-d₆) δ: 2.15 (3H, s), 3.93 (3H, s), 4.25 (2H, s), 7.15 (2H, dd, J=8.9, 8.9Hz), 7.36 (2H, dd, J=5.7, 8.7Hz), 8.18 (1H, d, J=1.8Hz), 9.08 (1H, d, J=1.8Hz), 10.51 (1H, s), 11.24 (1H, brs).

Example A-11

[Chemical formula 63]



A-11

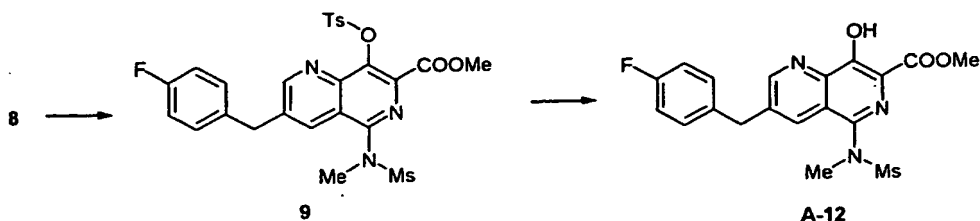
Compound A-11: Methyl 3-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-5-(2-oxo-pyrrolidin-1-yl)-1,6-naphthylidene-7-carboxylate; m.p.: 260 - 262°C.

FABMS: m/z 396(M+H)⁺

NMR (CDCl₃) δ : 2.31 (2H, tt, J=7.5, 7.5Hz), 2.66 (2H, t, J=8.1Hz), 4.08 (3H, s), 4.13 (2H, t, J=6.9Hz), 4.21 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 7.98 (1H, m), 9.00 (1H, d, J=2.1Hz), 11.70 (1H, s).

Example A-12

[Chemical formula 64]



Compound A-12: Methyl 3-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-5-(N-methylmethanesulfonylamino)-1,6-naphthylidene-7-carboxylate

1) To a solution of Compound 8 (306 mg, 0.55 mmol) in dimethylformamide (3 ml) were added cesium carbonate (176 mg, 0.54 mmol) and methyl iodide (0.034 ml, 0.54 mmol), and the mixture was stirred at room temperature under nitrogen

atmosphere overnight. Cesium carbonate (117 mg, 0.36 mmol) and methyl iodide (0.022 ml, 0.36 mmol) were further added, and the mixture was stirred for 3 days. To the reaction mixture was added diluted hydrochloric acid, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was washed with water and saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated off, and the residue was purified by silica gel column chromatography to give Compound 9 (233 mg) in 74% yield.

NMR (CDCl₃) δ : 2.42(3H, s), 3.17(3H, s), 3.42(3H, s), 3.86(3H, s), 4.17(2H, s), 6.98-7.04(2H, m), 7.05-7.17(2H, m), 7.29(2H, d, J=7.8Hz), 7.84(2H, d, J=8.4Hz), 8.47(1H, m), 8.76(1H, d, J=2.1Hz).

2) Compound A-12 was synthesized from the above Compound 9 according to the method of Example A-9 (3); m.p.: 190 - 192°C.

Elemental Analysis: C₁₈H₁₈FN₃O₅S

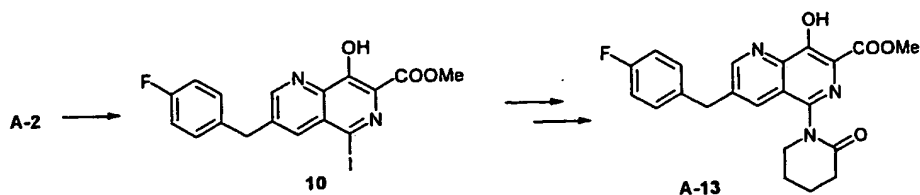
Calcd. (%): C, 54.41; H, 4.33; N, 10.02.

Found (%): C, 54.13; H, 4.04; N, 9.84.

NMR (CDCl₃) δ : 3.20 (3H, s), 3.36 (3H, s), 4.07 (3H, s), 4.23 (2H, s), 6.99-7.05 (2H, m), 7.16-7.21 (2H, m), 8.46 (1H, d, J=2.1Hz), 9.21 (1H, d, J=2.4Hz), 11.81 (1H, s).

Example A-13

Compound A-13: Methyl 3-(4-fluorobenzyl)-8-hydroxy-5-(2-oxo-piperidin-1-yl)-1,6-naphthylidene-7-carboxylate
[Chemical formula 65]



1) To a solution of Compound A-2 (3.56 g, 11.4 mmol) in dimethylformamide (200 ml) was added N-iodosuccinimide (3.06 g, 13.6 mmol) and the mixture was stirred at room temperature overnight. The reaction mixture was concentrated in vacuo and the residue was dissolved in chloroform. The solution was washed with aqueous 10% sodium hydrogen sulfite and water, and dried over sodium sulfate. The solvent was evaporated off, and the precipitated crystals were collected by filtration and washed with methanol to give Compound 10 (4.97 g) in 99% yield.

NMR (CDCl_3) δ 4.10 (3H, s), 4.27 (2H, s), 7.03-7.09 (2H, m), 7.18-7.23 (2H, m), 8.10 (1H, m), 8.99 (1H, d, $J=1.8\text{Hz}$), 11.76 (1H, s).

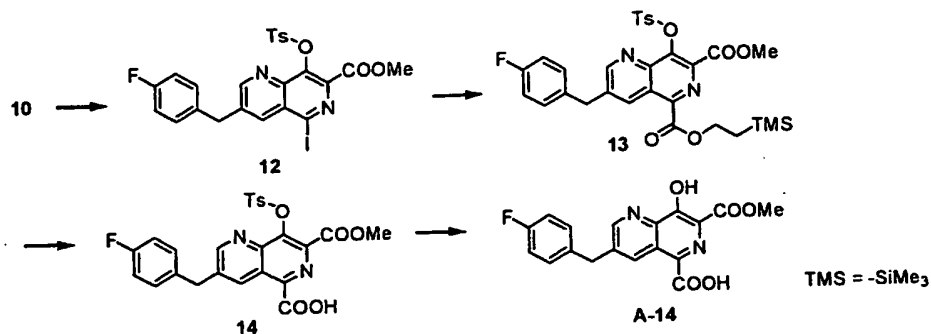
2) Compound A-13 was synthesized from Compound 10 according to the method of Example 9; m.p.: 260 - 264°C.

FABMS: m/z 410 ($M+H$)⁺

NMR (CDCl_3) δ : 1.99 (4H, brs), 2.53-2.58 (2H, m), 3.41 (1H, brs), 4.08 (3H, s), 4.21 (2H, s), 7.02-7.07 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.65 (1H, m), 9.01 (1H, d, $J=2.1\text{Hz}$), 11.84 (1H, s).

Example A-14

[Chemical formula 66]



Compound A-14: 7-Methyl 3-(4-fluorobenzyl)-8- hydroxy-1,6-naphthylidene-5,7-dicarboxylate

1) Compound 12 was synthesized from Compound 10 by a method similar to that of Example A-9, (1).

NMR (CDCl₃) δ : 2.43 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.22 (2H, s), 7.03-7.08 (2H, m), 7.15-7.20 (2H, m), 7.31 (2H, d, J=7.8Hz), 7.83 (2H, d, J=8.1Hz), 8.10 (1H, m), 8.82 (1H, d, J=2.1Hz).

2) To a solution of Compound 12 (592 mg, 1.0 mmol) in dimethylformamide (12 ml) were added diisopropylethylamine (0.52 ml, 3.0 mmol), 2-(trimethylsilyl)ethanol (1.43 ml, 10 mmol) and palladium acetate (11 mg, 0.05 mmol), and the mixture was stirred at room temperature under carbon monoxide atmosphere for 1 day. To the reaction mixture was added dilute hydrochloric acid, and the mixture was extracted twice with ethyl acetate. The organic layer was washed twice with water and with saturated brine, and dried over magnesium sulfate. The solvent was evaporated off, and the residue was purified by silica gel column chromatography to give Compound 13 (490 mg) in 80% yield.

NMR (CDCl₃) δ : 0.11 (9H, s), 1.18-1.24 (2H, m), 2.43 (3H, s), 3.83 (3H, s), 4.19 (2H, s), 4.52-4.58 (2H, m), 7.01-7.07 (2H, m), 7.14-7.20 (2H, m), 7.31 (2H, d, J=7.8Hz), 7.84 (2H, d, J=8.4Hz), 8.87 (1H, d, J=2.1Hz), 8.93 (1H, m).

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☒ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☒ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.